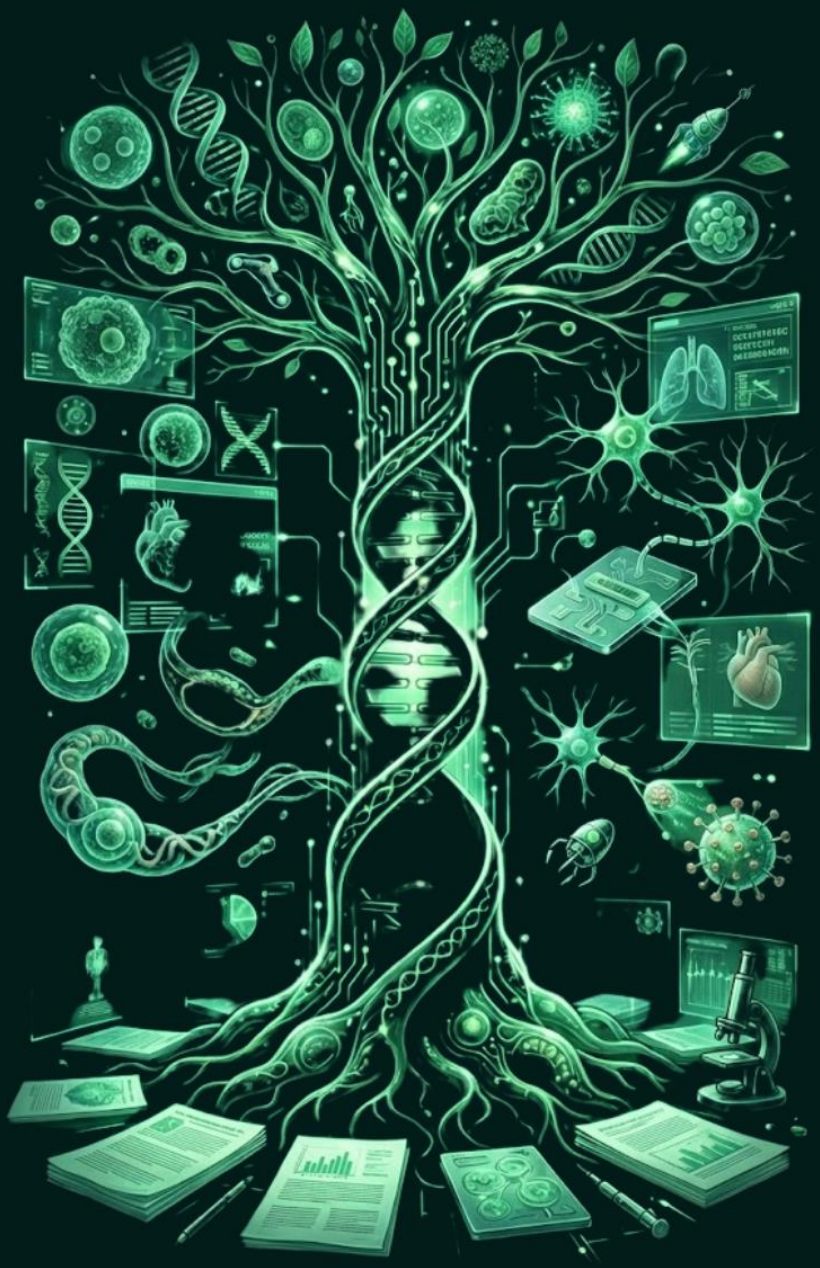
AVANÇOS E EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS EM BIOMEDICINA

Trabalhos de Conclusão de Curso do Centro Universitário UNIVEL



ORGANIZADOR

Silvano Piovan

univel CENTRO UNIVERSITÁRIO

Editora Poisson

1 VOLUME

Organizador
Silvano Piovan

Avanços e evidências científicas em Biomedicina

Trabalhos de Conclusão de Curso do Centro Universitário UNIVEL

Volume 1

1ª Edição

Belo Horizonte

Editora Poisson

2026

Editor Chefe: Dr. Darly Fernando Andrade

Conselho Editorial

Dr. Antônio Artur de Souza – Universidade Federal de Minas Gerais
Ms. Davilson Eduardo Andrade
Dra. Elizângela de Jesus Oliveira – Universidade Federal do Amazonas
MSc. Fabiane dos Santos
Dr. José Eduardo Ferreira Lopes – Universidade Federal de Uberlândia
Dr. Otaviano Francisco Neves – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Dr. Luiz Cláudio de Lima – Universidade FUMEC
Dr. Nelson Ferreira Filho – Faculdades Kennedy
Ms. Valdiney Alves de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A946
Avanços e evidências científicas em Biomedicina: trabalhos de Conclusão de Curso do Centro Universitário UNIVEL Volume 1/ Organização: Silvano Piovan/ Belo Horizonte-MG: Editora Poisson, 2026

Formato: PDF
ISBN: 978-65-5866-619-6
DOI: 10.36229/978-65-5866-619-6

Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia

1.Saúde 2.Biomedicina I. PIOVAN, Silvano II. Título

CDD-610

Sônia Márcia Soares de Moura – CRB 6/1896

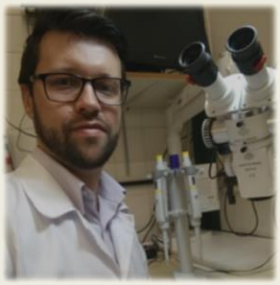
O conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença de Atribuição Creative Commons 4.0.
Com ela é permitido compartilhar o livro, devendo ser dado o devido crédito, não podendo ser utilizado para fins comerciais e nem ser alterada.

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos seus respectivos autores.

Esse e outros títulos podem ser baixados gratuitamente em www.poisson.com.br
Entre em contato pelo contato@poisson.com.br

Organizador

Prof. Dr. Silvano Piovan



Biólogo, Mestre em Ciências Fisiológicas e Doutor em Ciências Biológicas com ênfase em Biologia Molecular e Genética pela Universidade Estadual de Maringá - UEM. Pós-doutor em Epigenética e Programação Metabólica. Com especialização em Perícia criminal e Genética Forense, é professor dos cursos da área da saúde do Centro Universitário Univel em Cascavel-PR. Atua em projetos nas áreas de Biologia Molecular, Genética, Reprodução Humana Assistida e Distúrbios Metabólicos.

Agradecimentos

Agradeço à UNIVEL, por oferecer as condições necessárias ao desenvolvimento da pesquisa científica e à consolidação de um ambiente acadêmico que valoriza a produção de conhecimento e a inovação.

Estendo minha sincera gratidão aos autores desta coletânea, acadêmicos do curso de Biomedicina, pelo comprometimento, pela dedicação à pesquisa e pela contribuição à construção do saber biomédico. Cada trabalho aqui apresentado representa um passo significativo no fortalecimento da ciência e na transformação da realidade por meio do conhecimento.

Um agradecimento especial à Professora Lorena Barboza, coordenadora do curso de Biomedicina, pelo apoio contínuo, pela orientação cuidadosa e pela liderança inspiradora. Sua dedicação à formação acadêmica e científica dos estudantes tem sido fundamental para o sucesso do curso e para o desenvolvimento de projetos que promovem o protagonismo estudantil e a qualidade científica.

Que esta obra inspire novas gerações de biomédicos a seguirem investigando, inovando e promovendo a saúde com ética, sensibilidade e excelência.

Prof. Dr. Silvano Piovan

Prefácio

O **Centro Universitário de Cascavel – UNIVEL** é uma instituição de ensino superior comprometida com a excelência acadêmica, a formação humanística e o estímulo à pesquisa científica. Fundada sobre os pilares da inovação, ética e responsabilidade social, a UNIVEL tem se destacado como referência regional na produção de conhecimento aplicado e no desenvolvimento de soluções para os desafios da sociedade contemporânea.

No âmbito da área da saúde, a instituição tem investido continuamente em infraestrutura laboratorial, corpo docente qualificado e projetos de extensão e iniciação científica, fortalecendo a integração entre teoria e prática. Essa abordagem multidimensional busca formar profissionais críticos, éticos e preparados para atuar em diferentes contextos, contribuindo para o avanço científico e tecnológico.

O **Curso de Biomedicina da UNIVEL** reflete esses princípios, oferecendo uma formação sólida e interdisciplinar que abrange desde os fundamentos da biologia celular e molecular até as mais recentes inovações em diagnóstico laboratorial, biotecnologia e saúde pública. O curso incentiva a pesquisa científica desde os primeiros períodos, promovendo o desenvolvimento de projetos de iniciação e de Trabalhos de Conclusão de Curso (TCCs) que estimulam a autonomia intelectual e a prática investigativa.

Por meio de uma proposta pedagógica atualizada e de orientação docente qualificada, o curso de Biomedicina da UNIVEL forma profissionais capazes de compreender os processos biológicos em sua complexidade e de propor soluções inovadoras para a saúde e o bem-estar da população.

Esta coletânea de trabalhos representa o resultado desse esforço conjunto entre estudantes, professores e instituição, consolidando o compromisso da UNIVEL com a **formação científica e o pensamento crítico que impulsionam a Biomedicina moderna**.

A presente obra reúne uma seleção de **Trabalhos de Conclusão de Curso (TCCs)** desenvolvidos pelos acadêmicos do curso de **Biomedicina da UNIVEL**, que se destacaram pela qualidade científica e pela relevância temática. Mais do que simples etapas finais de graduação, esses trabalhos simbolizam o amadurecimento intelectual e a capacidade de aplicar o método científico em problemas reais da área biomédica.

As revisões integrativas apresentadas neste livro exploram temas de grande importância na atualidade, como **biomarcadores em doenças neurodegenerativas, estratégias terapêuticas na fibrose cicatricial pós-lipoaspiração e preservação da fertilidade em pacientes oncológicos**. Cada pesquisa reflete o comprometimento dos alunos em compreender criticamente a literatura científica e contribuir para o avanço do conhecimento em saúde.

Assim, este livro não é apenas um registro de trabalhos acadêmicos, mas um testemunho do compromisso da UNIVEL com a **ciência, a formação humana e a inovação biomédica**. Que esta obra inspire novas gerações de pesquisadores e fortaleça o vínculo entre a universidade, a pesquisa e a sociedade.

Prof. Dr. Silvano Piovan

SUMÁRIO

Capítulo 1: Análise integrativa de biomarcadores associados à Doença de Parkinson e à Esclerose Múltipla 08

Ana Luísa de Oliveira Tavares, Silvano Piovan

DOI: 10.36229/978-65-5866-619-6.CAP.01

Capítulo 2: Fatores moleculares e estratégias terapêuticas na fibrose cicatricial pós-lipoaspiração: uma revisão integrativa da literatura 16

Bruna Vieira da Silva, Larissa Archanjo, Silvano Piovan

DOI: 10.36229/978-65-5866-619-6.CAP.02

Capítulo 3: Infertilidade e tratamento oncológico: uma revisão integrativa sobre os impactos e estratégias de preservação da fertilidade 25

Heloisa Fernanda Genevro, Maria Vitória Branco, Silvano Piovan

DOI: 10.36229/978-65-5866-619-6.CAP.03

Capítulo 4: Biomarcadores moleculares e abordagens terapêuticas na leucemia: diagnóstico, prognóstico e perspectivas clínicas 36

Ingrid Fernandes Macagnan, Silvano Piovan

DOI: 10.36229/978-65-5866-619-6.CAP.04

Capítulo 5: Microdeleções cromossômicas e mutações gênicas na infertilidade masculina: implicações clínicas e diagnósticas 53

Tais Gabriela Alles, Silvano Piovan

DOI: 10.36229/978-65-5866-619-6.CAP.05

Capítulo 6: Avaliação da eficácia antimicrobiana do extrato de alho (*Allium sativum*) contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* 65

Polliana Marques Rodrigues, Stephanie Carolina Giraldi. Silvano Piovan

DOI: 10.36229/978-65-5866-619-6.CAP.06

Capítulo 7: Impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico e tratamento da tuberculose: desafios e soluções 71

Louyse Fernanda Santos Erlich, Leonardo Bruning

DOI: 10.36229/978-65-5866-619-6.CAP.07

Capítulo 8: Desafios da vacinação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES): aspectos imunológicos e terapêuticos 81

Vanessa Maria Wilhelms de Oliveira, João Abel de Sá Oliveira

DOI: 10.36229/978-65-5866-619-6.CAP.08

Capítulo 1

Análise integrativa de biomarcadores associados à Doença de Parkinson e à Esclerose Múltipla

Ana Luísa de Oliveira Tavares
Silvano Piovan

Resumo: As doenças neurodegenerativas representam um importante desafio para a saúde pública devido à sua crescente prevalência e impacto funcional. Entre as mais comuns, destacam-se a Doença de Parkinson e a Esclerose Múltipla, ambas associadas a processos inflamatórios, degeneração neuronal e comprometimento progressivo do sistema nervoso central. Este estudo teve como objetivo realizar uma **revisão integrativa da literatura** a fim de identificar e analisar os principais **biomarcadores** relacionados ao diagnóstico e à progressão dessas enfermidades. A busca foi conduzida nas bases PubMed, ScienceDirect, Scielo e Web of Science, considerando publicações entre 1996 e 2023. Foram selecionados sete estudos que abordaram biomarcadores séricos, genéticos e imunológicos em doenças neurodegenerativas. Os resultados evidenciaram alterações significativas em citocinas, níveis séricos de selênio, galectinas, prolactina e expressão gênica do sistema renina-angiotensina, além de análises neurocomportamentais associadas a distúrbios cognitivos. Conclui-se que a investigação de biomarcadores representa uma estratégia promissora para o **diagnóstico precoce** e o **monitoramento clínico** das doenças neurodegenerativas, embora a heterogeneidade metodológica ainda limite sua aplicação clínica.

Palavras-chave: Doenças neurodegenerativas; Biomarcadores; Esclerose Múltipla; Doença de Parkinson

1. INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas afetam o sistema nervoso central (SNC), causando lesões na medula, encéfalo ou neurônios de maneira geral. Essas enfermidades podem estar associadas tanto a sintomas neuropsiquiátricos, como distúrbios no sono, distúrbios sensoriais e disfunções autonômicas, quanto a sintomas motores (Beswick *et al.*, 2023).

Dentre as patologias no SNC mais comuns, podemos citar a doença de Parkinson e a Esclerose Múltipla, ambas tem grande impacto na qualidade de vida do indivíduo e trazem um significativo peso aos cuidadores (Diniz *et al.*, 2023). Elas podem ser avaliadas a partir de exames de imagem, como a Ressonância Magnética, que apresenta facilidade na detecção de lesões, capacidade de avaliação e alta resolução de imagens, que contribuem para o diagnóstico e avaliação das doenças (Vedolin; Marchiori; Rieder, 2004).

A doença de Parkinson, por exemplo, é uma patologia causada pela deficiência dos neurotransmissores de dopamina nos gânglios da base. Dentre os diversos sintomas causados, podemos citar a redução da força muscular em idosos bem como o elevado risco de quedas e dificuldade em gerenciar atividades diárias. (Nielsen *et al.*, 2020). Embora a idade seja o fator primordial para o desenvolvimento desta doença, considerada a segunda neurodegeneração mais comum, fatores ambientais e genéticos também podem ser citados, como por exemplo: exposição a pesticidas e tabagismo (Faouzi; Colliot; Corvol, 2023).

A Esclerose Múltipla (EM), uma doença autoimune inflamatória cronica, é caracterizada pelo aparecimento de lesões desmielinizantes no sistema nervoso central. Essa patologia neurodegenerativa afeta, em sua maioria, mulheres jovens, envolvendo diversos fatores tanto genéticos ou epigenéticos, quanto ambientais, que aumentam o risco de desenvolvimento e progressão da doença (Cuomo-Haymour *et al.*, 2022). Indivíduos com a EM, podem apresentar fadiga e fraqueza, que podem evoluir para hemiparesia, paraparesia, incapacidade motora ou tremores involuntarios (Pimentel; Toldrá, 2017).

Apesar de ambas das enfermidades afetarem o SNC, apresentarem o foco de desenvolvimento em idades distintas, aspectos e causas diferentes, é possível apontar semelhanças e co-ocorrência das mesmas, como por exemplo a degeneração axonal patológica. Esta condição está associada ao interrompimento da conexão funcional ou estrutural dos circuitos neuronais, podendo acontecer independente da morte neuronal. Essas condições podem contribuir diretamente para o aparecimento ou agravamento dos sintomas clínicos nos pacientes (Cao; Yang, 2023).

Diante do exposto, torna-se evidente a relevância de aprofundar o entendimento sobre as doenças neurodegenerativas, em especial a Doença de Parkinson e a Esclerose Múltipla. Sendo assim, essa revisão sistemática tem por objetivo a análise das doenças citadas, afim de compreender uma perspectiva com base nos dados apresentados nas duas análises.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que teve como objetivo reunir, analisar e sintetizar evidências científicas sobre biomarcadores associados a doenças neurodegenerativas. O estudo seguiu as seis etapas propostas por Whittemore e Knafl (2005): (1) identificação do tema e formulação da questão norteadora; (2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; (3) definição das bases de dados e estratégias de busca; (4) seleção e extração dos estudos; (5) análise e categorização dos dados; e (6) apresentação e discussão dos resultados.

A questão norteadora desta revisão foi: “Quais são os principais biomarcadores identificados na literatura científica recente que apresentam associação com doenças neurodegenerativas, e qual a relevância clínica dessas associações?”

A busca foi realizada entre agosto e setembro de 2025, nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scielo e Web of Science, utilizando os descritores em português e inglês combinados por operadores booleanos: “*Parkinson's disease*” AND “*multiple sclerosis*” AND “*neurodegenerative*”.

Foram incluídos artigos originais e meta-análises, publicados entre 2015 e 2023, disponíveis em texto completo, redigidos em inglês ou português, e que apresentassem dados sobre biomarcadores associados a doenças como Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica ou Doença de Huntington. Excluíram-se estudos duplicados, revisões narrativas, cartas ao editor e artigos sem descrição metodológica clara.

Após a triagem, sete estudos atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo analisados de forma descritiva e comparativa. Os dados extraídos incluíram: autores, ano de publicação, tipo de estudo, amostra populacional, biomarcadores investigados, desfechos avaliados, principais resultados e limitações metodológicas.

Os resultados foram sintetizados em uma tabela comparativa (Tabela 1) e posteriormente discutidos de acordo com a relevância dos biomarcadores e o potencial clínico de aplicação na detecção e acompanhamento das doenças neurodegenerativas.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre biomarcadores em doenças neurodegenerativas

Autores	Objetivo	Tipo de Estudo	População / Amostra	Intervenção / Exposição	Desfechos Avaliados	Principais Resultados	Limitações
Hu et al., 2019	Neste trabalho foram medidas quatro citocinas associadas à imunidade inata e subtipos de células T auxiliares (Th1, Th2, Th17) nesses indivíduos com HC, e apresentamos uma nova estrutura para avaliar o desequilíbrio entre pares de citocinas em distúrbios do sistema nervoso central (SNC), incluindo EM, DA, DP e demência com corpos de Lewy (DLB).	Ensaio clínico	105 indivíduos saudáveis de controle em uma ampla faixa etária (22–86)	Neste trabalho foram medidas quatro citocinas associadas à imunidade inata e subtipos de células T auxiliares (Th1, Th2, Th17)	Interações entre idad e, níveis de IP-10, efeitos de acordo com as doenças neurológicas, aumento das citicinas de acordo com a idade em indivíduos saudáveis.	o tratamento de EM está associado à diminuição relativa dos níveis de IL-10	Restrição a 4 citocinas, precisão da análise, estabiliade das amostras e a não variância entre grupos raciais.
Perry et al., 2015	A lesão cerebral traumática leve (TCE) tem sido proposta como um fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, doença de Parkinson, depressão e outras doenças. O objetivo deste estudo foi determinar a associação do TCE leve prévio com o diagnóstico subsequente (ou seja, pelo menos 1 ano pós-lesão) de doença neurológica ou psiquiátrica.	Meta-análise	Indivíduos de diversas idades que foram diagnosticados com uma doença neurológica pelo menos 1 ano após uma lesão encefálica	histórico prévio de lesão cerebral traumática (TBI), que é tratado como fator de exposição	Diagnóstico de doenças neurológicas ou psiquiátricas	revelaram maiores chances de doença de Alzheimer, doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve, depressão, transtornos afetivos mistos e transtorno bipolar em indivíduos com TCE anterior em comparação com aqueles sem TCE.	Dados incompletos, diferenças nos critérios de analise, riscos de influencia de componentes como uso do álcool ou dados genético,período de estudo.
Zhou et al., 2023	o potencial papel do selênio na patogênese do DE, pois ele desempenha um papel vital na manutenção da homeostase celular e na prevenção de danos oxidativos. No entanto, ainda falta uma análise abrangente da associação entre selênio e DEs	Meta-análise	pacientes com DE com doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e doença de Huntington	associação de selênio em pacientes com DE com doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), esclerose múltipla (MS), esclerose lateral amiotrófica (ELA) e doença de Huntington (HD	Possível relações estre os níveis de selênio em pacientes com doenças enurológicas, porem sem resultados significativos.	pacientes com DA estão fortemente associados a menores concentrações de selênio em comparação com pessoas saudáveis, o que pode fornecer uma referência clínica no futuro.	Método analítico, limitações de amostra, variações do estilo de vida dos pacientes, dados limitados de algumas doenças
Ramos-Martínez et al., 2022	Avaliar a ligação dos níveis de galectina em doenças enurológicas	Meta-análise	pacientes foram diagnosticados com doenças neurodegenerativas, como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose múltipla, epilepsia ou esclerose lateral amiotrófica, em coparação com indivíduos saudáveis	expressão de galectina foi determinada por imuno-histoquímica, ELISA, Western blot, PCR, espectrometria de massa, o nível de expressão de galectina foi comparado com indivíduos saudáveis, e os níveis de galectina foram medidos no soro, plasma, cérebro ou outro tecido	pacientes com DA e DP expressaram mais galectina-3 e pacientes com SM expressaram mais galectina-9 em comparação com indivíduos saudáveis	Foram observadas alterações na expressão da galectina em pacientes com doenças neurodegenerativas	Diferenças nas populações e meios de análise, dados limitados de determinadas doenças
Nguyen et al., 2021	avaliar os níveis séricos de PRL em pacientes com doenças neurodegenerativas	Meta-análise	Adultos de 18 anos ou mais (≥ 18 anos), com diagnóstico de doenças neurodegenerativas (como Alzheimer, Parkinson, Huntington, Esclerose Múltipla, epilepsia) em comparação com controles saudáveis.	Avaliar o nível sérico de prolactina (PRL) nos participantes, comparando aqueles com doenças neurodegenerativas (como Alzheimer, Parkinson, Huntington, Esclerose Múltipla, epilepsia) versus controles saudáveis	Comparação dos níveis de acordo com faixa etária, região reográfica, doença, método de analise e sexo.	Os níveis séricos de PRL foram associados à faixa etária, região e método de detecção. Outros estudos de amostras maiores usando métodos de detecção mais uniformes são necessários para confirmar nossos resultados	Tamanho amostral pequeno, diferença nos métodos de análise da prolactina

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre biomarcadores em doenças neurodegenerativas (continuação)

Autores	Objetivo	Tipo de Estudo	População / Amostra	Intervenção / Exposição	Desfechos Avaliados	Principais Resultados	Limitações
Goldstein, Speth, Trivedi, 2016	associação genômica ampla e dados de expressão gênica para 14 proteínas relacionadas ao SRA foi realizada para cinco doenças neurodegenerativas: doença de Alzheimer, doença de Parkinson, narcolepsia, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla.	Meta-análise	256 indivíduos de origem caucasiana (116 homens e 140 mulheres), com idade entre 35 e 89 anos	Ele examina associações entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes relacionados ao sistema renina-angiotensina (RAS) e diferentes doenças neurodegenerativas .	Acossiação entre polimorfismos e doenças neurológicas, bem como os níveis de RAS em diferentes tecidos	a expressão gênica alterada de vários componentes do SRA está associada a várias doenças neurodegenerativas, o que pode indicar que o RAS contribui para a patologia dessas doenças	Número limitado de amostras, diferentes tipos de tecidos e amostras analisados
Branco et al., 1996	é avaliar a validade do NES2 (Neurobehavioral Evaluation System, versão 2) em pacientes com distúrbios neurológicos, como esclerose múltipla e doença de Parkinson	Clinical trial	pacientes com esclerose múltipla (MS) e pacientes com doença de Parkinson (PD), comparados a controles saudáveis	testes neuropsicológicos do NES2 nos participantes — em pacientes com esclerose múltipla (MS) e com doença de Parkinson (PD) — para avaliar o desempenho cognitivo e neurocomportamental desses pacientes, comparando-o ao dos controles saudáveis.	Alterações na funçaõ motoral, memória, função visual, humor e estado emocional	o desempenho em certos subtestes de NES2 foi afetado de maneiras esperadas em ambos os tipos de pacientes. No entanto, o desempenho em muito mais subtestes foi prejudicado, em relação aos controles, na EM do que na DP	Sensibilidade limitada para doença de parkinson

3. RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em um total de 152 artigos inicialmente identificados. Após a leitura dos títulos e resumos, 98 estudos foram excluídos por não abordarem diretamente a relação entre biomarcadores e doenças neurodegenerativas. Em seguida, 34 artigos foram removidos por duplicidade entre as bases. Restaram, portanto, 20 estudos que foram analisados integralmente quanto aos critérios de elegibilidade. Destes, sete artigos atenderam plenamente aos critérios de inclusão estabelecidos e foram selecionados para compor esta revisão integrativa. Os estudos incluídos contemplam o período de 1996 a 2023, abrangendo diferentes delineamentos metodológicos, como ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises, realizados em populações de diversos continentes e envolvendo biomarcadores séricos, imunológicos e genéticos associados a doenças neurodegenerativas.

Hu *et al.* (2019) analisaram quatro citocinas associadas à imunidade inata e aos subtipos de células T auxiliares, com o intuito de avaliar o desequilíbrio dessas citocinas em indivíduos com distúrbios neurológicos. O estudo foi realizado com base em um ensaio clínico envolvendo 105 pacientes em ampla faixa etária nos Estados Unidos. Entre os desfechos observados, destacou-se o aumento dos níveis de IP-10 durante as doenças neurológicas, em comparação com indivíduos saudáveis.

Perry *et al.* (2015) realizaram uma meta-análise com indivíduos de diversas idades diagnosticados com doenças neurológicas pelo menos um ano após uma lesão encefálica. A pesquisa propôs que lesões encefálicas prévias podem ser um fator de risco para o desenvolvimento de condições neurológicas ou psiquiátricas. Apesar das limitações relacionadas a dados incompletos e diferenças nos critérios de análise, foi possível observar que pessoas com histórico de lesões anteriores apresentam maior probabilidade de desenvolver doenças como Parkinson e Esclerose Múltipla.

Zhou *et al.* (2023) investigaram a associação entre os níveis de selênio e doenças neurodegenerativas, comparando pacientes com Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica e Doença de Huntington. Embora os resultados não tenham sido estatisticamente significativos, observou-se uma tendência à diminuição dos níveis de selênio em indivíduos com doenças neurodegenerativas, em comparação com controles saudáveis.

Ramos-Martínez *et al.* (2022) avaliaram a expressão de galectinas em pacientes com doenças neurológicas em relação a indivíduos saudáveis, utilizando técnicas como imuno-histoquímica, ELISA e PCR. A pesquisa, conduzida em países da Europa e da Ásia, demonstrou diferenças nos níveis de expressão das galectinas de acordo com cada doença neurodegenerativa, indicando possíveis biomarcadores diferenciais.

Nguyen *et al.* (2021) realizaram uma meta-análise com o objetivo de avaliar os níveis séricos de prolactina (PRL) em pacientes com doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Múltipla. Os autores observaram que os níveis de prolactina variam de acordo com a faixa etária, região geográfica e método de detecção utilizado. Ressaltaram, ainda, a necessidade de estudos com amostras maiores e métodos mais padronizados para confirmação dos resultados.

Goldstein, Speth e Trivedi (2016) analisaram a expressão gênica de 14 proteínas relacionadas ao sistema renina-angiotensina (SRA) em cinco doenças neurodegenerativas. O estudo, realizado com 256 indivíduos entre 35 e 89 anos, indicou que alterações na expressão gênica de componentes do SRA estão associadas ao desenvolvimento de diversas neuropatologias, sugerindo o envolvimento desse sistema na fisiopatologia das doenças.

Branco *et al.* (1996) avaliaram a validade do sistema NES2 (Neurobehavioral Evaluation System) em pacientes com distúrbios neurológicos, incluindo Esclerose Múltipla e Doença de Parkinson. Os resultados mostraram que o desempenho cognitivo e neurocomportamental foi mais afetado nos pacientes com Esclerose Múltipla, enquanto a sensibilidade do método foi limitada para a Doença de Parkinson.

4. DISCUSSÃO

A análise dos sete estudos selecionados permitiu observar um crescente interesse científico na identificação de biomarcadores séricos, genéticos e imunológicos relacionados a doenças neurodegenerativas. A busca por marcadores precoces visa compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos e contribuir para estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes.

De acordo com Hu *et al.* (2019), a análise de citocinas no líquor demonstrou que o aumento de IP-10 e o desequilíbrio entre subtipos de células T auxiliares estão associados ao envelhecimento e a doenças como Esclerose Múltipla e Demência. Esses achados reforçam o papel da neuroinflamação como componente central na progressão das doenças do sistema nervoso central.

Perry *et al.* (2015) evidenciaram que indivíduos com histórico de traumatismo craniano leve apresentaram maior predisposição ao desenvolvimento de doenças neurológicas e psiquiátricas, como Alzheimer e Parkinson. Tal associação sugere que fatores ambientais e traumáticos podem atuar como gatilhos para processos neurodegenerativos em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Zhou *et al.* (2023) e Ramos-Martínez *et al.* (2022) destacaram o papel de biomarcadores bioquímicos: o selênio e as galectinas, respectivamente, os quais desempenham funções antioxidantes e de modulação imunológica. Os estudos indicam que níveis reduzidos de selênio e aumento da expressão de galectinas-3 e -9 podem estar relacionados ao estresse oxidativo e à morte neuronal, fatores-chave na degeneração do tecido nervoso.

Nguyen *et al.* (2021) analisaram os níveis séricos de prolactina (PRL), identificando variações significativas conforme idade, sexo e região, apontando sua potencial utilização como marcador auxiliar, embora sejam necessários métodos de detecção mais uniformes para validação clínica.

Por outro lado, Goldstein, Speth e Trivedi (2016) enfatizaram a influência do sistema renina-angiotensina (SRA) na regulação da expressão gênica em doenças neurodegenerativas, destacando o papel dos polimorfismos genéticos na suscetibilidade a essas doenças. Essa linha de investigação sugere um elo entre sistemas hormonais e processos neuroinflamatórios, ampliando o entendimento da etiologia das neuropatologias.

Finalmente, Branco *et al.* (1996) demonstraram que ferramentas neurocomportamentais, como o NES2, são úteis para avaliar déficits cognitivos em pacientes com Esclerose Múltipla e Parkinson, embora apresentem limitações na sensibilidade para determinadas doenças.

5. CONCLUSÃO

Em conjunto, os estudos analisados apontam para a multifatorialidade das doenças neurodegenerativas, que envolvem fatores genéticos, ambientais e inflamatórios. Apesar da diversidade metodológica e das limitações amostrais, observa-se um consenso sobre a importância de biomarcadores na detecção precoce e no monitoramento da progressão dessas enfermidades. Contudo, a ausência de padronização nos métodos analíticos e a heterogeneidade das populações estudadas ainda representam desafios para a validação clínica desses marcadores.

REFERÊNCIAS

[1] BESWICK, E. *et al.* Non-motor symptoms in motor neuron disease: prevalence, assessment and impact. **Brain Communications**, v. 6, n. 1, 28 dez. 2023.

[2] **BRANCO, R. F. et al.** Validation of the NES2 in patients with neurologic disorders. ***Neurotoxicology and Teratology***, v. 18, n. 5, p. 617–622, 1996.

[3] CAO, Y.; YANG, J. Mechanisms of Pathological Axonal Degeneration. In: **Wiring the Nervous System: Mechanisms of Axonal and Dendritic Remodelling in Health and Disease**. New York: River Publishers, 2023. p. 215–250.

[4] CUOMO-HAYMOUR, N. *et al.* Differential Expression of Serum Extracellular Vesicle miRNAs in Multiple Sclerosis: Disease-Stage Specificity and Relevance to Pathophysiology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1664, 31 jan. 2022.

[5] DINIZ, R. S. *et al.* Esclerose Múltipla: Avanços no Diagnóstico e Tratamento: Uma análise das técnicas de diagnóstico, como a ressonância magnética, e as terapias imunomoduladoras utilizadas no tratamento da esclerose múltipla. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 188–201, 3 out. 2023.

[6] FAOUZI, J.; COLLIOT, O.; CORVOL, J.-C. Machine Learning for Parkinson's Disease and Related Disorders. In: [s.l: s.n.]. p. 847–877.

[7] **GOLDSTEIN, B.; SPETH, R. C.; TRIVEDI, M.** Renin-angiotensin system gene expression and neurodegenerative diseases. ***Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System***, v. 17, n. 3, p. 1–8, 2016.

[8] **HU, W. T. et al.** CSF cytokines in aging, multiple sclerosis, and dementia. ***Frontiers in Immunology***, v. 10, p. 1–10, 2019.

[9] **NGUYEN, H. D. et al.** Association between serum prolactin levels and neurodegenerative diseases: systematic review and meta-analysis. ***Frontiers in Aging Neuroscience***, v. 13, p. 1–14, 2021.

[10] NIELSEN, C. *et al.* Health-Related Quality of Life and Physical Function in Individuals with Parkinson's Disease after a Multidisciplinary Rehabilitation Regimen—A Prospective Cohort Feasibility Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 20, p. 7668, 21 out. 2020.

[11] **PERRY, D. C. et al.** Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis. ***Journal of Neurosurgery***, v. 124, n. 2, p. 511–526, 2015.

[12] PIMENTEL, P. P.; TOLDRÁ, R. C. DESENVOLVIMENTO DE MANUAL PARA ORIENTAÇÕES BÁSICAS DO DIA A DIA PARA PESSOAS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA. **Cadernos de Terapia Ocupacional da UFSCar**, v. 25, n. 1, p. 67–64, 2017.

[13] **RAMOS-MARTÍNEZ, E. et al.** Association between galectin levels and neurodegenerative diseases: systematic review and meta-analysis. ***Frontiers in Neuroscience***, v. 16, p. 1–16, 2022.

[14] VEDOLIN, L.; MARCHIORI, E.; RIEDER, C. Avaliação da doença de Parkinson pela ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**, v. 37, n. 2, p. 83–90, abr. 2004.

[15] **WHITTEMORE, R.; KNAFL, K.** The integrative review: updated methodology. ***Journal of Advanced Nursing,*** v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.

[16] **ZHOU, J. et al.** Association of selenium levels with neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. ***Frontiers in Nutrition,*** v. 10, p. 1–12, 2023.

Capítulo 2

Fatores moleculares e estratégias terapêuticas na fibrose cicatricial pós-lipoaspiração: uma revisão integrativa da literatura

Bruna Vieira da Silva
Larissa Archanjo
Silvano Piovan

Resumo: A fibrose cicatricial pós-lipoaspiração é uma complicação frequente que compromete os resultados estéticos e funcionais do procedimento. Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de analisar os mecanismos fisiopatológicos e as abordagens terapêuticas voltadas à prevenção e ao tratamento dessa condição. A busca foi realizada nas bases PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science e Google Scholar, incluindo estudos clínicos publicados entre 2015 e 2025 em português ou inglês. Oito artigos atenderam aos critérios de elegibilidade, contemplando ensaios clínicos e estudos translacionais sobre terapias físicas, compressivas e regenerativas. Os resultados demonstram que a fibrose resulta de um desequilíbrio entre síntese e degradação do colágeno, influenciado pela ação das metaloproteinases de matriz (MMPs) e do inflamassoma NLRP3. As terapias por ondas de choque extracorpóreas (ESWT), o uso de malhas compressivas e a fisioterapia dermato-funcional mostraram-se eficazes na modulação da remodelagem tecidual, redução do edema e melhora da elasticidade cutânea. O lipofilling autólogo apresentou potencial regenerativo adicional, promovendo modulação inflamatória e reorganização da matriz extracelular. Apesar dos avanços, os estudos analisados apresentam limitações metodológicas, como amostras reduzidas e ausência de padronização de protocolos. Conclui-se que a combinação de abordagens fisioterapêuticas, compressivas e regenerativas representa uma estratégia promissora no manejo da fibrose cicatricial pós-lipoaspiração, devendo ser explorada em ensaios clínicos multicêntricos e de longo prazo.

Palavras-chave: lipoaspiração; fibrose cicatricial; fisioterapia dermato-funcional; metaloproteinases de matriz; inflamassoma NLRP3.1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

Ao longo da história, tem-se observado uma intensificação progressiva na busca por padrões estéticos, gradualmente construídos e reforçados pelos meios de comunicação e pela publicidade de produtos voltados ao setor da beleza. Esses padrões, em sua maioria, associam-se à valorização de um corpo magro e considerado ideal. De acordo com UKEssays (2021), os ideais corporais foram moldados historicamente por fatores culturais e midiáticos, que passaram a promover um corpo esguio e juvenil como símbolo de sucesso e autocontrole. Esse padrão tem sido amplamente difundido pela publicidade, pela moda e pela indústria cosmética, consolidando um modelo de beleza homogêneo e de difícil alcance.

No contexto contemporâneo, as redes sociais ampliaram significativamente a pressão estética, sobretudo entre o público feminino. Fardouly *et al*. (2018) observaram que a exposição a imagens de pares considerados atraentes em plataformas como o Instagram aumenta os níveis de insatisfação corporal e comparação social entre mulheres jovens. Além disso, como apontam Holland e Tiggemann (2017), essa influência não se restringe à perspectiva masculina sobre o corpo feminino, mas também é reforçada por outras mulheres, configurando uma dinâmica de cobrança e autocrítica coletiva.

O Instagram, particularmente, configura-se como uma das plataformas digitais mais influentes na disseminação diária de representações idealizadas do corpo, contribuindo para o agravamento de distúrbios relacionados à autoestima. Esse fenômeno revela uma pressão sociocultural profundamente enraizada, que tem impulsionado uma crescente demanda por intervenções estéticas, em especial as cirúrgicas (Guimarães, 2015).

Dentre os procedimentos cirúrgicos com finalidade estética, a lipoaspiração destaca-se como o mais frequentemente realizado. Com dados obtidos da Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS), em 2021, a lipoaspiração foi o procedimento estético mais executado mundialmente, totalizando mais de 1,9 milhão de intervenções. Nesse mesmo levantamento, o Brasil figura como o segundo país com maior número de cirurgias plásticas realizadas (ISAPS, 2021).

Apesar da popularidade, a lipoaspiração apresenta elevada incidência de intercorrências e complicações, sendo a fibrose cicatricial uma das mais recorrentes. Essa condição pode ser definida como a formação de uma cicatriz interna visível, resultante do processo de cicatrização tecidual (Macedo, 2014).

Pesquisas mais recentes mostram que, além das causas já conhecidas, há mecanismos moleculares que também participam do avanço da fibrose, como as metaloproteinases da matriz (MMPs) e a via do inflamassoma. As MMPs não atuam apenas na quebra da matriz extracelular, mas também ajudam a controlar a inflamação e a ativar células ligadas à formação de tecido fibrótico. Já o inflamassoma, especialmente o tipo NLRP3, tem papel importante em aumentar a inflamação e estimular respostas que levam ao acúmulo de matriz no tecido. A ação conjunta desses dois sistemas contribui para manter um ambiente favorável à fibrose, o que mostra como esse processo é complexo (Robert *et al*., 2016).

A formação de fibrose cicatricial após a lipoaspiração pode ser influenciada por diversos fatores. Entre eles, destacam-se a predisposição genética, alimentação, a extensão do trauma cirúrgico e a resposta individual ao processo de cicatrização. Indivíduos com tendência a cicatrizes hipertróficas ou queloides podem apresentar maior

propensão ao desenvolvimento de fibrose. Além disso, técnicas cirúrgicas que envolvem maior manipulação tecidual podem aumentar o risco de formação de tecido cicatricial excessivo (Freitas, 2023).

Diante do exposto, o presente artigo tem como objetivo analisar os fatores e causas relacionadas ao desenvolvimento da fibrose cicatricial após a realização de lipoaspiração, bem como identificar os tratamentos atualmente utilizados para sua abordagem terapêutica.

2. METODOLOGIA

2.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, elaborada com o objetivo de reunir e sintetizar evidências científicas sobre os mecanismos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas relacionadas à fibrose cicatricial após lipoaspiração, com ênfase na participação do colágeno, das metaloproteinases de matriz (MMPs), do inflamassoma NLRP3 e na eficácia das intervenções fisioterapêuticas e dermato-funcionais aplicadas no pós-operatório.

A revisão integrativa foi conduzida de acordo com as etapas propostas por Whittemore & Knafl (2005), envolvendo: (1) identificação do problema e formulação da questão de pesquisa; (2) definição dos critérios de inclusão e exclusão; (3) busca sistematizada da literatura; (4) categorização e avaliação dos estudos incluídos; e (5) interpretação e síntese dos resultados.

2.2. QUESTÃO NORTEADORA

A questão que orientou esta revisão foi: “Quais são as evidências clínicas atuais sobre os fatores moleculares e as estratégias terapêuticas eficazes na prevenção e tratamento da fibrose cicatricial após lipoaspiração?”

2.3. FONTES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca dos artigos foi realizada entre agosto e outubro de 2025, nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science e Google Scholar.

Foram utilizados os descritores em português e inglês, combinados com operadores booleanos AND e OR: (“fibrose cicatricial” OR “cicatrização cutânea” OR “fibrosis” OR “scar remodeling”) AND (“lipoaspiração” OR “liposuction”) AND (“colágeno” OR “MMP” OR “NLRP3 inflammasome” OR “fisioterapia dermato-funcional” OR “extracorporeal shock wave therapy” OR “ultrasound therapy” OR “manual lymphatic drainage”).

2.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos estudos que atendiam simultaneamente aos seguintes critérios:

1. Tipo de estudo: estudos clínicos (ensaios clínicos randomizados, séries clínicas, estudos observacionais ou translacionais com amostras humanas).

2. População: indivíduos submetidos à lipoaspiração ou portadores de fibrose dérmica/subdérmica de origem cirúrgica.
3. Intervenção: terapias físicas, fisioterapêuticas, regenerativas ou compressivas voltadas à prevenção ou tratamento da fibrose.
4. Desfechos avaliados: parâmetros clínicos de melhora da fibrose (textura, espessura, dor, estética) e/ou marcadores moleculares associados à remodelagem de colágeno (MMPs, TIMPs, NLRP3).
5. Período: publicações entre 2015 e 2025.
6. Idioma: artigos publicados em português ou inglês e disponíveis em texto completo.

2.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos artigos de revisão narrativa ou sistemática, resumos de congresso, editoriais e cartas ao editor; estudos realizados apenas em modelos animais ou culturas celulares, sem dados clínicos em humanos; trabalhos com foco em fibrose de órgãos internos (hepática, pulmonar, cardíaca), sem relação com o tecido cutâneo/subcutâneo.

2.6. SELEÇÃO E ANÁLISE DOS ESTUDOS

Após a busca inicial, os títulos e resumos foram triados com base nos critérios de inclusão. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e categorizados segundo: autores, ano, tipo de estudo, amostra, intervenção, principais achados e objetivo do projeto atendido.

No total, oito estudos clínicos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese final (Tabela 1). Dentre eles, destacam-se ensaios clínicos randomizados e séries clínicas que avaliaram terapias como ondas de choque extracorpóreas (ESWT), drenagem linfática manual (DLM), ultrassom terapêutico, compressão mecânica e enxertia de gordura autóloga (lipofilling), bem como estudos translacionais que elucidaram os papéis de MMPs e NLRP3 na remodelagem tecidual.

Tabela 1 – Estudos clínicos incluídos na revisão integrativa

Autores Ano	Título do Estudo	Tipo de Estudo	Amostra	Principais Achados	Objetivo do Projeto Atendido
Allam NM *et al.*, 2021	Comparison of Extracorporeal Shock Wave Therapy versus Manual Lymphatic Drainage on Cellulite after Liposuction	Ensaio clínico randomizado	30 mulheres pós-lipoaspiração	ESWT reduziu mais o grau de celulite e espessura do subcutâneo do que a drenagem linfática manual.	Avaliar métodos de tratamento da fibrose cicatricial (ESWT e DLM).
Ko J, Cho SB, 2024	Clinical efficacy and safety of low-energy extracorporeal shock wave therapy for various conditions of deep dermal and subdermal fibrosis	Série clínica	Pacientes com fibrose dérmica/subdérmica (várias etiologias)	ESWT de baixa energia mostrou melhora da aparência clínica e mobilidade da pele fibrosada, com boa segurança.	Avaliar terapias não invasivas para fibrose dérmica.
Brown JC *et al.*, 2020	Autologous fat transfer for scar prevention and remodeling: randomized, blinded study results and systematic review evidence	Ensaio clínico randomizado / revisão sistemática	Pacientes com cicatrizes pós-cirúrgicas (n ≈ 50)	Lipofilling melhorou textura e qualidade da cicatriz; efeito associado à modulação inflamatória e remodelagem da ECM.	Analisar terapias regenerativas associadas à remodelagem de colágeno.
Vinaik R *et al.*, 2019	NLRP3 inflammasome activity is required for wound healing after burns	Estudo translacional em humanos	25 pacientes queimados (amostras de pele humana)	NLRP3 é essencial na resposta inflamatória e remodelagem tecidual durante a cicatrização humana.	Entender o papel do inflamassoma NLRP3 no processo fibrótico.
DeBruler DM *et al.*, 2020	Improved scar outcomes with increased daily duration of pressure garment therapy	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com cicatrizes tratadas com pressão (n ≈ 60)	Maior tempo de uso de malhas compressivas melhora parâmetros de espessura e elasticidade de cicatrizes.	Relacionar compressão com remodelagem do colágeno e prevenção de fibrose.
Ai JW *et al.*, 2017	The effectiveness of pressure therapy (15–25 mmHg) for hypertrophic scars after burns	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com cicatrizes hipertróficas (n ≈ 80)	Pressão de 15–25 mmHg reduziu espessura e altura de cicatrizes hipertróficas, com melhora estética significativa.	Avaliar prevenção de fibrose por pressão e remodelagem dérmica.
Travis TE *et al.*, 2018	Matrix metalloproteinases are differentially regulated and associated with scar remodeling in human skin	Estudo translacional clínico	Amostras de cicatriz humana em tratamento com compressão	Compressão aumenta expressão de MMP-2 e MMP-9, reduz colágeno tipo I e favorece remodelagem da cicatriz.	Entender a ação das metaloproteinases e remodelagem tecidual.
Ramalho SBS *et al.*, 2022	Intervenção da fisioterapia dermato-funcional no tratamento de fibrose no pós-operatório de lipoaspiração	Série clínica aplicada	Pacientes submetidos à lipoaspiração e tratamento fisioterapêutico	Fisioterapia dermato-funcional reduziu edema e incidência de fibrose palpável no pós-operatório de lipoaspiração.	Avaliar a eficácia da fisioterapia dermato-funcional pós-lipoaspiração.

3. RESULTADOS

A análise dos resultados foi conduzida de forma descritiva e comparativa, buscando identificar padrões de resposta terapêutica, mecanismos moleculares comuns e lacunas de conhecimento que justifiquem futuras pesquisas clínicas controladas.

Os resultados foram organizados em formato de tabela (Tabela 1), contendo as informações essenciais de cada estudo clínico incluído: autores, tipo de estudo, amostra, principais achados e objetivo do projeto ao qual cada um se relaciona.

A busca sistematizada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science e Google Scholar resultou inicialmente em 257 artigos. Após a triagem dos títulos e resumos, 34 estudos foram avaliados na íntegra, e oito atenderam plenamente aos critérios de elegibilidade definidos. Esses estudos clínicos e translacionais abordaram diferentes estratégias terapêuticas e mecanismos fisiopatológicos relacionados à fibrose cicatricial pós-lipoaspiração **ou à** remodelagem dérmica em contextos de cicatrização cutânea.

De modo geral, os resultados evidenciam que a fibrose cicatricial envolve processos complexos de remodelagem tecidual mediados por colágeno**,** metaloproteinases de matriz (MMPs) **e** inflamassomas**,** especialmente o NLRP3, que desempenha papel fundamental na resposta inflamatória e na reorganização da matriz extracelular (Vinaik *et al*., 2020).

Os ensaios clínicos com terapias físicas demonstraram benefícios significativos na prevenção e tratamento da fibrose dérmica. O estudo de Allam et al. (2021) revelou que a terapia por ondas de choque extracorpóreas (ESWT) promoveu maior redução da espessura subcutânea e do grau de irregularidade da pele em comparação à drenagem linfática manual (DLM)**,** sugerindo melhor efeito antifibrótico. Resultados semelhantes foram observados por Ko e Cho (2024), que relataram eficácia e segurança da ESWT de baixa energia no tratamento de diferentes formas de fibrose dérmica e subdérmica.

As intervenções compressivas**,** amplamente aplicadas no pós-operatório, mostraram impacto positivo na remodelagem do colágeno. Ai et al. (2017) e DeBruler et al. (2020) observaram que o uso contínuo de malhas compressivas (15–25 mmHg) reduziu a espessura e altura das cicatrizes hipertróficas, com melhora da elasticidade e da aparência estética. Corroborando esses achados, Travis et al. (2018) evidenciaram que a compressão mecânica estimula a expressão de MMP-2 **e** MMP-9**,** facilitando a degradação do colágeno tipo I e favorecendo a remodelagem cicatricial.

No campo das terapias regenerativas**,** Brown et al. (2020) demonstraram que o lipofilling autólogo (transferência de gordura) melhora a textura, coloração e maleabilidade de cicatrizes pós-cirúrgicas, possivelmente por modular mediadores inflamatórios e fatores de crescimento envolvidos na deposição de colágeno.

Além disso, Ramalho et al. (2022) destacaram o papel da fisioterapia dermato-funcional no manejo da fibrose pós-lipoaspiração, mostrando redução significativa do edema e da rigidez tecidual quando aplicadas técnicas combinadas de drenagem, ultrassom terapêutico e mobilização manual.

De forma integrada, os estudos apontam que a modulação mecânica e bioquímica da matriz extracelular constitui uma estratégia promissora para prevenir ou tratar a fibrose cicatricial. As intervenções analisadas atuam em múltiplos níveis do processo reparativo, reduzindo a inflamação crônica, regulando a deposição de colágeno e promovendo a remodelagem equilibrada do tecido.

Entretanto, observou-se heterogeneidade nos delineamentos metodológicos, tamanhos amostrais reduzidos e falta de padronização nos desfechos clínicos e histológicos. Tais limitações reforçam a necessidade de ensaios clínicos randomizados multicêntricos**,** com protocolos reprodutíveis e seguimento de longo prazo, para consolidar as evidências sobre a eficácia das intervenções fisioterapêuticas e regenerativas no contexto da fibrose pós-lipoaspiração**.**

4. DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa reforçam que a fibrose cicatricial pós-lipoaspiração é um processo multifatorial, resultante de desequilíbrios entre síntese e degradação da matriz extracelular (MEC) durante a fase de reparo tecidual. A deposição excessiva de colágeno, aliada à persistência de mediadores inflamatórios e à redução da atividade das metaloproteinases de matriz (MMPs), favorece a formação de áreas

endurecidas e pouco maleáveis, clinicamente perceptíveis como fibrose dérmica e subdérmica.

Em consonância com Whittemore e Knafl (2005), que destacam a importância da integração de múltiplas evidências em revisões qualitativas, os estudos analisados indicam que o manejo da fibrose deve envolver abordagens multimodais, capazes de modular a resposta inflamatória, restaurar a homeostase da MEC e otimizar o processo de cicatrização.

A atuação do inflamassoma NLRP3 na fibrose tem recebido atenção crescente. Vinaik *et al*. (2020) demonstraram que a ativação controlada desse complexo é essencial para o reparo adequado, mas sua hiperativação prolongada está associada à deposição excessiva de colágeno e rigidez tecidual. Assim, terapias que reduzam o estímulo inflamatório persistente podem contribuir para um remodelamento mais equilibrado, prevenindo a fibrose patológica.

Nesse contexto, as terapias físicas apresentaram resultados consistentes na modulação desses mecanismos. A terapia por ondas de choque extracorpóreas (ESWT), estudada por Allam *et al*. (2021) e Ko e Cho (2024), mostrou potencial para estimular angiogênese, reduzir fibrose e aumentar a elasticidade da pele, provavelmente por induzir liberação de óxido nítrico e fatores de crescimento locais. Esses efeitos podem restaurar a plasticidade do tecido cutâneo, além de melhorar a drenagem linfática e o metabolismo local, aspectos essenciais no pós-operatório de lipoaspiração.

As intervenções compressivas também se mostraram eficazes no controle da fibrose. Estudos como os de Ai *et al*. (2017), DeBruler *et al*. (2020) e Travis *et al*. (2018) sugerem que a compressão contínua regula a expressão de MMP-2 e MMP-9, promovendo a degradação do colágeno tipo I e a reorganização da MEC. Além disso, o uso prolongado de malhas compressivas (mínimo de 12 horas diárias) está associado à redução da espessura cicatricial e melhora da qualidade estética das lesões, o que reforça a importância da adesão ao protocolo terapêutico no período pós-operatório.

As abordagens regenerativas, como o lipofilling autólogo, destacadas por Brown *et al*. (2020), apresentam papel inovador ao fornecer células-tronco mesenquimais e fatores parácrinos capazes de modular a inflamação e estimular a regeneração tecidual. Esse tipo de intervenção combina o estímulo mecânico e biológico, promovendo tanto a reorganização do colágeno quanto a melhora funcional e estética das áreas afetadas.

No âmbito da fisioterapia, o estudo de Ramalho *et al*. (2022) evidenciou que o uso combinado de drenagem linfática manual, ultrassom terapêutico e mobilização tecidual reduz o edema, melhora a circulação local e previne o endurecimento fibrótico característico do pós-operatório de lipoaspiração. Essas técnicas favorecem a reorganização das fibras colágenas e otimizam a resposta inflamatória, podendo ser consideradas estratégias de primeira linha na reabilitação dermato-funcional.

De forma geral, os resultados sugerem que a fibrose pós-lipoaspiração não deve ser abordada apenas como uma complicação estética, mas como um processo biológico de cicatrização aberrante, cuja prevenção e tratamento exigem intervenção precoce e integrada. Ainda que as evidências disponíveis apontem benefícios clínicos relevantes, a maioria dos estudos apresenta limitações metodológicas, como amostras reduzidas, ausência de grupos-controle e curto tempo de seguimento.

Assim, recomenda-se que futuras pesquisas adotem ensaios clínicos randomizados multicêntricos, com padronização dos parâmetros de tratamento, avaliações histológicas

e moleculares complementares, e uso de instrumentos validados para análise de textura e espessura tecidual. A integração entre terapias físicas, compressivas e regenerativas representa uma abordagem promissora, que deve ser explorada com maior rigor científico para fundamentar protocolos clínicos baseados em evidências.

5. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu reunir e sintetizar as evidências científicas mais recentes acerca dos mecanismos fisiopatológicos e das intervenções terapêuticas voltadas à prevenção e ao tratamento da fibrose cicatricial pós-lipoaspiração. Os resultados indicam que a fibrose é um fenômeno multifatorial, decorrente de desequilíbrios entre os processos de inflamação, deposição e degradação de colágeno, nos quais participam ativamente as metaloproteinases de matriz (MMPs) e o inflamassoma NLRP3.

Entre as abordagens avaliadas, as terapias físicas e compressivas demonstraram eficácia significativa na modulação da remodelagem tecidual e na melhora clínica da fibrose. A terapia por ondas de choque extracorpóreas (ESWT), a compressão mecânica prolongada e a fisioterapia dermato-funcional destacaram-se como estratégias seguras e efetivas, capazes de reduzir o edema, melhorar a elasticidade cutânea e otimizar a organização da matriz extracelular. Paralelamente, as terapias regenerativas, como o lipofilling autólogo, mostraram potencial adicional por promoverem ação anti-inflamatória e estímulo regenerativo celular.

Apesar dos avanços observados, ainda há limitações metodológicas nos estudos disponíveis, incluindo amostras pequenas, ausência de padronização nos protocolos e escassez de acompanhamento a longo prazo. Assim, é recomendada a realização de ensaios clínicos randomizados e controlados, com delineamentos robustos e avaliação multidimensional dos resultados, a fim de consolidar evidências de alta qualidade que sustentem protocolos clínicos efetivos.

Em síntese, a integração entre intervenções fisioterapêuticas, compressivas e regenerativas constitui uma estratégia promissora para o manejo da fibrose cicatricial pós-lipoaspiração, promovendo não apenas benefícios estéticos, mas também melhor recuperação funcional e qualidade tecidual, contribuindo para a excelência dos resultados cirúrgicos e reabilitadores.

REFERÊNCIAS

[1] AI, J. W.; LIU, D.; *et al*. The effectiveness of pressure therapy (15–25 mmHg) for hypertrophic burn scars: systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 7, Article 40185, 2017.

[2] ALLAM, N. M.; MOSTAFA, R. A.; HAFEZ, A. H.; ABOU-ELWAD, M. A. Comparison of extracorporeal shock wave therapy versus manual lymphatic drainage on cellulite after liposuction: a randomized clinical trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, Article ID 9956879, 9 p.

[3] BROWN, J. C.; SHANG, H.; YANG, N.; *et al*. Autologous fat transfer for scar prevention and remodeling: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*, v. 8, n. 5, e2830, 2020. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002830.

[4] DEBRULER, D. M.; BAUMANN, M. E.; POWELL, H.; *et al*. Improved scar outcomes with increased daily duration of pressure garment therapy. *Wound Repair and Regeneration*, 2020.

[5] FARDOULY, Jasmine; DIEDRICHS, Phillippa C.; VARTANIAN, Lenny R.; HALLIWELL, Emma. Social comparisons on social media: The impact of Facebook on young women's body image concerns and mood. *Body Image*, v. 13, p. 38-45, 2018.

[6] FREITAS, Fernando. Fibrose após lipoaspiração: entenda as causas! 2023. Disponível em: https://drfernandofreitas.com.br/blog/fibrose-apos-lipoaspiracao-entenda-as-causas/. Acesso em: 08 abr. 2025.

[7] GUIMARÃES, L. A. Mamoplastia redutora com utilização de implantes mamários. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 544-551, 2015.

[8] HOLLAND, Grace; TIGGEMANN, Marika. A systematic review of the impact of the use of social networking sites on body image and disordered eating outcomes. *Body Image*, v. 23, p. 287-299, 2017.

[9] International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS). Global Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2021 – Highlights. Mount Royal, NJ: ISAPS, 2023.

[10] KO, J.; CHO, S. B. Clinical efficacy and safety of low-energy extracorporeal shock wave therapy for various conditions of deep dermal and subdermal fibrosis. *Skin Research and Technology*, 2024. (volume/number/pages não informados — ver documento original.)

[11] MACEDO, A. C. B. A atuação da fisioterapia no pré e pós-operatório de cirurgia plástica corporal: uma revisão de literatura. *Cadernos da Escola de Saúde*, Curitiba, n. 5, p. 169-189, 2014.

[12] RAMALHO, S. B. S.; VIEIRA, R. B. R.; VIEIRA, A. G.; DIAS, M. J. Intervenção da fisioterapia dermato-funcional no tratamento de fibrose no pós-operatório de lipoaspiração. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação (REASE)*, v. 8, n. 10, 2022. Disponível em: https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/7252. Acesso em: 07 abr. 2025.

[13] ROBERT, Stéphanie; *et al*. Envolvimento das metaloproteinases da matriz (MMPs) e da via do inflamasoma nos mecanismos moleculares da fibrose. *Pharmacological Research*, v. 111, p. 290-302, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.06.027. Acesso em: 05 abr. 2025.

[14] TRAVIS, T. E.; *et al*. Matrix metalloproteinases are differentially regulated and associated with scar remodeling in human skin. *Wound Repair and Regeneration*, 2018.

[15] UKESSAYS. Standards of beauty throughout the past media essay. 2021. Disponível em: https://www.ukessays.com/essays/media/standards-of-beauty-throughout-the-past-media-essay.php. Acesso em: 10 out. 2025.

[16] VINAIK, R.; ABDULLAHI, A.; BARAYAN, D.; JESCHKE, M. G.; *et al*. NLRP3 inflammasome activity is required for wound healing after burns. *Translational Research*, v. 217, p. 47-60, 2020.

[17] WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

Capítulo 3

Infertilidade e tratamento oncológico: uma revisão integrativa sobre os impactos e estratégias de preservação da fertilidade

Heloisa Fernanda Genevro
Maria Vitória Branco
Silvano Piovan

Resumo: A infertilidade é uma consequência significativa dos tratamentos oncológicos, representando um desafio crescente para pacientes em idade reprodutiva. Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar os principais efeitos das terapias anticâncer sobre a fertilidade e identificar estratégias de preservação reprodutiva adotadas na prática clínica. A busca foi realizada nas bases PubMed, ScienceDirect e Scopus, utilizando os descritores "Infertility" AND "Cancer Treatment", resultando em dez estudos incluídos. As evidências indicam que a quimioterapia e a radioterapia são as principais causas de disfunção gonadal, comprometendo a produção de gametas e a função hormonal em ambos os sexos. A criopreservação de sêmen e de oócitos mostrou-se eficaz, embora sua aplicação ainda seja limitada por barreiras de acesso e falta de informação. O uso de análogos de GnRH, protocolos de estimulação ovariana *random-start* e intervenções baseadas em telemedicina e educação profissional apresentaram resultados promissores na preservação da fertilidade. Conclui-se que o manejo da infertilidade oncológica requer abordagem multiprofissional e ações educativas voltadas à conscientização precoce de pacientes e profissionais de saúde, garantindo não apenas a sobrevida, mas também a qualidade de vida e o direito à reprodução após o câncer.

Palavras-chave: infertilidade; câncer; preservação da fertilidade; quimioterapia; oncofertilidade.

1. INTRODUÇÃO

A infertilidade, definida como a incapacidade de um casal de conceber após um ano de relações sexuais frequentes e sem uso de métodos contraceptivos, representa um desafio importante na saúde reprodutiva em escala global. Estima-se que ela afete entre 15% dos casais em idade reprodutiva, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o que demonstra sua relevância como uma questão de saúde pública. Nos últimos anos, estudos têm destacado sua crescente prevalência e as complexas interações entre fatores biológicos, ambientais e psicossociais que contribuem para essa condição (OMS, 2023).

As causas desse problema são diversas, envolvendo fatores masculinos, como baixa contagem ou motilidade dos espermatozoides, e femininos, como distúrbios na ovulação ou obstruções nas tubas uterinas, além de casos em que ambos os parceiros contribuem ou a origem permanece desconhecida. Além dos aspectos biológicos, a infertilidade também provoca impactos emocionais e sociais significativos, frequentemente associados a estresse, ansiedade e depressão, o que reforça a necessidade de uma abordagem que vá além do tratamento médico, considerando o bem-estar psicológico e social dos indivíduos. Dessa forma, a infertilidade não se limita a uma questão clínica, mas exige uma visão ampla e integrada, envolvendo diversas áreas do conhecimento para atender às necessidades daqueles que enfrentam esse desafio (Roller *et at.* 2023).

A infertilidade é um tema relevante e complexo dentro da oncologia, visto que o tratamento de câncer, embora essencial para a sobrevida do paciente, pode comprometer de maneira significativa a fertilidade. A quimioterapia, radioterapia e intervenções cirúrgicas, frequentemente necessárias no tratamento oncológico, têm o potencial de causar danos irreversíveis aos órgãos reprodutores, afetando tanto homens quanto mulheres (Ranniger *el at.* 2023).

A quimioterapia é uma das principais modalidades de tratamento contra o câncer, mas seus efeitos colaterais, especialmente no que diz respeito à fertilidade, são uma preocupação crescente. O uso de agentes quimioterápicos pode danificar os órgãos reprodutores, afetando a produção de óvulos nas mulheres e de espermatozoides nos homens, o que pode levar à infertilidade temporária ou permanente. Nas mulheres, a quimioterapia pode induzir a falência ovariana precoce, prejudicando a função ovariana e a produção de hormônios essenciais à fertilidade (Silva *el at.* 2021).

Nos homens, a quimioterapia pode causar diminuição na contagem e qualidade dos espermatozoides, comprometendo a capacidade reprodutiva. Embora os efeitos variem conforme o tipo de câncer, a dose e os medicamentos utilizados, os danos à fertilidade são muitas vezes irreversíveis, o que traz desafios adicionais para os pacientes, tanto no aspecto emocional quanto psicológico. Além disso, a preservação da fertilidade antes do tratamento nem sempre é possível ou eficaz, tornando o planejamento e a discussão prévia sobre os riscos de infertilidade fundamentais no cuidado oncológico (Nascimento, 2005).

A radioterapia e a terapia alvo são outras modalidades amplamente utilizadas no tratamento do câncer, e ambas podem ter implicações significativas sobre a fertilidade. A radioterapia, que utiliza radiação ionizante para destruir células cancerígenas, pode afetar os órgãos reprodutores diretamente, principalmente quando aplicada em áreas próximas aos ovários, testículos ou útero. Nos homens, a radioterapia direcionada à região pélvica pode causar danos aos testículos, levando à redução da produção de espermatozoides e, em casos mais graves, à infertilidade permanente (Fort *el at.* 2023).

A exposição à radiação em mulheres pode afetar adversamente a função ovariana, reduzindo a reserva de óvulos e elevando o risco de insuficiência ovariana prematura. Embora a radioterapia seja eficaz no tratamento de diversos tipos de câncer, seus efeitos colaterais incluem a possibilidade de danos aos ovários, o que pode comprometer a fertilidade feminina. Por outro lado, as terapias-alvo, que agem diretamente nas células cancerígenas com o objetivo de minimizar danos às células saudáveis, geralmente apresentam um impacto menos significativo sobre a fertilidade. No entanto, essas terapias podem, em certos casos, interferir na função hormonal e reprodutiva. Algumas pesquisas indicam que determinados medicamentos dessa categoria podem afetar a produção de gametas ou prejudicar o funcionamento das gônadas (Santos, Ferreira, Figueiredo, 2022).

Compreender a relação entre os tratamentos oncológicos e a infertilidade é fundamental para aprimorar o atendimento aos pacientes com câncer, permitindo que, além de enfrentar a doença, eles tenham a chance de planejar seu futuro reprodutivo. Com os avanços científicos, torna-se cada vez mais necessário investir em pesquisas que reduzam os impactos dos tratamentos na fertilidade, além de assegurar que todos os pacientes tenham acesso a informações e possam considerar estratégias para preservá-la antes do início da terapia. Entretanto, embora existam métodos para preservar a fertilidade, nem sempre eles estão ao alcance de todos, seja devido à falta de conhecimento sobre essas possibilidades, limitações financeiras ou à necessidade de iniciar o tratamento oncológico com urgência, torna-se essencial ampliar o acesso a essas alternativas e promover maior conscientização, garantindo que a fertilidade seja parte integrante do planejamento terapêutico oncológico (Silva *el at*. 2021).

2. METODOLOGIA

Esta revisão integrativa foi elaborada com o objetivo de reunir e analisar criticamente evidências científicas disponíveis sobre a relação entre o tratamento oncológico e a infertilidade, bem como as estratégias de preservação da fertilidade em pacientes submetidos à terapia anticâncer.

2.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida conforme as etapas metodológicas propostas por Souza, Silva e Carvalho (2010), que compreendem: (1) identificação do tema e formulação da questão de pesquisa; (2) definição de critérios de inclusão e exclusão; (3) estabelecimento das fontes de informação e estratégias de busca; (4) seleção e categorização dos estudos; (5) análise e interpretação dos resultados; e (6) apresentação da síntese dos achados.

2.2. QUESTÃO DE PESQUISA

A pergunta norteadora foi: *"Quais são os impactos dos tratamentos oncológicos na fertilidade e quais estratégias têm sido utilizadas para sua preservação?"*

2.3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca foi realizada em agosto de 2025, nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scopus, utilizando os seguintes descritores controlados e não controlados em inglês: “Infertility” AND “Cancer Treatment”

Foram empregados filtros para selecionar apenas artigos científicos originais, publicados entre 2000 e 2024, disponíveis em texto completo, em inglês ou português.

2.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos que:

Abordassem a infertilidade como consequência do tratamento oncológico;

Descrevessem intervenções ou estratégias de preservação da fertilidade em pacientes com câncer;

Apresentassem dados originais de pesquisa (quantitativos ou qualitativos).

Foram excluídos:

Estudos duplicados entre as bases;

Revisões de literatura, editoriais e cartas ao editor;

Artigos que não abordassem o tema central ou sem acesso gratuito ao texto completo.

2.5. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca inicial resultou em 28 artigos, dos quais 10 foram excluídos por duplicidade. Após triagem dos títulos e resumos, 18 artigos foram lidos na íntegra. Destes, 4 foram excluídos por falta de acesso gratuito e 6 por não tratarem especificamente da infertilidade induzida por tratamento oncológico. Ao final, 10 artigos atenderam aos critérios de inclusão e compuseram a amostra final.

2.6. EXTRAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

Os artigos selecionados foram analisados quanto a: autores e ano de publicação, objetivo, tipo de estudo, população/amostra, intervenção/exposição, desfechos avaliados, principais resultados **e** limitações. Esses dados foram organizados na Tabela1

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre infertilidade e tratamento oncológico

Autores Ano	Objetivo	Tipo de Estudo	População / Amostra	Intervenção Exposição	Desfechos Avaliados	Principais Resultados	Limitações
Hotaling *et al.* 2013	Descrever taxas de criopreservação de sêmen antes do tratamento de câncer testicular e sua utilização posterior para tratamento da infertilidade.	Estudo de coorte retrospectivo em único centro (urologia/ andrologia).	409 homens com câncer testicular que criopreservaram sêmen (1980–2010); 130 tentativas de concepção após o tratamento foram identificadas.	Criopreservação de sêmen antes do tratamento oncológico; subsequente uso em reprodução assistida quando indicado.	Uso do sêmen criopreservado; taxas de gravidez/nascimento vivo com sêmen criopreservado vs. concepção natural; parâmetros seminais.	Apenas 6% (25/409) utilizaram o sêmen congelado; 22% procuraram avaliação de fertilidade. Entre os que tentaram conceber, 70% obtiveram gravidez (natural ou assistida). O uso de sêmen criopreservado resultou em taxas de nascimento vivo comparáveis às concepções naturais entre sobreviventes.	Desenho retrospectivo; perda de seguimento; possível subnotificação de tentativas de concepção; estudo de único centro.
Blumenfeld *et al.* 2004	Relatar, em adolescentes em quimioterapia, o uso de análogos de GnRH para proteção funcional ovariana e preservação de fertilidade.	Relato preliminar/estudo observacional prospectivo.	Adolescentes do sexo feminino submetidas a quimioterapia (n pequeno; faixa etária adolescente).	Administração de análogos de GnRH durante a quimioterapia.	Retorno de menstruação/função ovariana; marcadores hormonais; ocorrência de gravidezes posteriores (quando disponível).	A maioria manteve ou recuperou a função menstrual após terapia; sugeriu-se efeito protetor funcional dos análogos de GnRH, embora sem comprovação definitiva pela pequena amostra.	Amostra pequena; ausência de grupo controle randomizado; seguimento curto; estudo preliminar.
Fisher *et al.* 2022	Avaliar a efetividade da intervenção Telehealth Oncofertility Care (TOC) em aumentar identificação de risco, aconselhamento e encaminhamentos para preservação da fertilidade.	Ensaio randomizado por clusters em desenho stepped-wedge.	Clínicas pediátricas/AYA em rede oncológica; profissionais e pacientes (crianças, adolescentes e adultos jovens).	Plataforma tele-saúde TOC com alertas de risco, educação e consultas de oncofertilidade integradas.	Taxa de documentação de risco à fertilidade; aconselhamento; encaminhamentos; realização de preservação.	A intervenção aumentou significativamente a documentação de risco e os encaminhamentos para oncofertilidade nas clínicas após a implantação; melhorias mantidas ao longo dos períodos.	Contaminação entre períodos; variabilidade entre centros; mensuração baseada em registros clínicos.
Loverro *et al.* 2007	Avaliar reserva ovariana após quimioterapia em mulheres jovens com doença de Hodgkin e o potencial efeito protetor do GnRH-a.	Ensaio clínico randomizado (comparando com vs. sem GnRH-a) / estudo comparativo.	29 mulheres com doença de Hodgkin, tratadas com quimioterapia; avaliadas em média até 4 anos após tratamento.	Uso de análogo de GnRH durante quimioterapia versus não uso.	Função menstrual; FSH, LH, AMH, Inibina B; contagem de folículos antrais (AFC).	72,4% apresentavam menstruação normal; AFC foi o melhor marcador de reserva reduzida; combinação AFC+AMH ou inibina B foi preditora. GnRH-a não mostrou efeito protetor significativo na reserva, mas nenhum caso de amenorreia ocorreu no grupo GnRH-a, sugerindo possível atraso na falência ovariana.	Amostra pequena; poder estatístico limitado; medidas transversais no seguimento; possível viés de centro único.
Vadaparampil *et al.* 2011	Desenvolver e testar estudos-piloto de uma ferramenta educacional computadorizada (Banking on Fatherhood) sobre congelamento de sêmen antes do tratamento.	Estudos piloto (estudo de intervenção educacional com avaliação pré-pós).	Homens recém-diagnosticados com câncer e profissionais/estudantes de saúde (amostras dos diferentes pilotos).	Módulo educacional computadorizado Banking on Fatherhood (BoF).	Conhecimento, atitudes e intenção de realizar criopreservação; aceitabilidade/satisfação.	A ferramenta aumentou conhecimento e melhorou atitudes/intenção de realizar o banco de sêmen; boa aceitabilidade entre usuários.	Tamanho amostral pequeno; amostras de conveniência; ausência de desfechos clínicos; curto seguimento.
Takeuchi *et al.* 2018	Avaliar os efeitos de um programa educativo de 4 horas voltado a profissionais de saúde não médicos sobre preservação da fertilidade em pacientes com câncer	Estudo pré-pós com avaliação a curto e médio prazo	124 participantes (61% enfermeiros, 27% assistentes sociais, 4% psicólogos); 74 responderam ao questionário após 6 meses	Programa educativo de 4 horas com palestras sobre infertilidade induzida por tratamento oncológico, opções de preservação da fertilidade e suporte psicossocial	Conhecimento, confiança, mudanças institucionais e autorrelato de prática (self-practice), medidos pre, pós imediato e 6 meses depois	Conhecimento aumentou de 52% (pré) para 76% (pós) e 71% (6 meses depois); confiança também aumentou ($p < 0,01$). Maior disseminação de aconselhamento e uso de recursos institucionais ($p < 0,01$). Sem mudança em self-practice ou apoio institucional geral	curto tempo de seguimento, viés de amostragem (quem responde), autopercepção subjetiva, sem grupo controle randomizado
Cakmak *et al.* 2013	Avaliar se a estimulação ovariana controlada (COS) iniciada em qualquer fase do ciclo menstrual (random-start) é tão eficaz quanto a iniciada na fase folicular convencional para preservação de fertilidade de mulheres com câncer	Estudo retrospectivo comparativo (coorte) realizado em centro acadêmico	35 ciclos random-start e 93 ciclos convencional-start em mulheres recentemente diagnosticadas com câncer e prestes a iniciar terapia gonadotóxica	Estimulação ovariana iniciada independentemente da fase do ciclo menstrual (random-start) versus iniciada na fase folicular precoce tradicional (convencional-start)	Número de oócitos totais e maduros, taxa de maturidade dos oócitos, rendimento de oócitos maduros, taxas de fertilização	Resultados similares entre os dois métodos — número de oócitos totais e maduros, maturidade, rendimento e taxas de fertilização foram equivalentes. Não houve superioridade com início em folicular tardia ou fase lútea. Adicionar letrozol em casos de câncer sensível a estrogênio não afetou os resultados	Estudo retrospectivo, número relativamente pequeno de casos, potencial viés de seleção, sem randomização real, conduzido em único centro; resultados precisam ser confirmados em estudos prospectivos maiores (detalhes inferidos, típicos dessas limitações)
Balcerek *et al.* 2020	Avaliar determinantes da utilização da criopreservação de células germinativas em adolescentes com câncer em quatro países europeus, e examinar se materiais informativos (flyer/folheto) influenciam essa utilização	Estudo tipo intervenção comparando grupos (controle versus intervenção com material educativo), com recrutamento consecutivo e avaliação via questionário	Grupo controle: recrutados de mar/2014 a jan/2016, n = 113; Grupo intervenção: abr/2016 a out/2017, n = 101	Grupo intervenção recebeu, além da educação padrão no diagnóstico, um flyer e uma brochura sobre fertilidade e preservação; controle teve só educação padrão	Taxa de utilização de criopreservação nos dois grupos; além disso, análise de fatores associados à utilização (gênero, idade, lembrança da informação, risco estimado de infertilidade)	Taxas de criopreservação: controle 32,7% (37/113), intervenção 36,6% (37/101) — sem diferença estatística geral. No controle, fatores associados: gênero (OR 0,100), idade (OR 1,559), lembrança da informação (OR 33,663). Na intervenção: gênero (OR 0,093), risco estimado de infertilidade (OR 43,665)	auto-relato, possível viés de recordação, curto período de acompanhamento, design não randomizado, variação entre países centros

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre infertilidade e tratamento oncológico (continuação)

Autores Ano	Objetivo	Tipo de Estudo	População / Amostra	Intervenção Exposição	Desfechos Avaliados	Principais Resultados	Limitações
Hourvitz *et al.* 2008	Avaliar a eficácia do ICSI (fertilização in vitro) usando sêmen criopreservado obtido antes do tratamento oncológico em homens com câncer	Estudo retrospectivo consecutivo (serie de casos de casais submetidos a ICSI com sêmen pré-tratamento)	118 casais que realizaram 169 ciclos de IVF-ICSI usando sêmen previamente criopreservado	Realização de ICSI com sêmen congelado antes do tratamento contra câncer (semente pré-tratamento utilizada após descongelamento)	Parâmetros seminais antes e depois do descongelamento (contagem, motilidade), taxa de gravidez clínica por ciclo, número de nascidos, abortos espontâneos	Média de contagem espermática: 66,5 × 10^6/mL; motilidade: 45,6%. Após descongelamento: 40,9 × 10^6/mL, 14,2% de motilidade. Taxa de gravidez clínica: 56,8% por ciclo de coleta. Ao todo, 96 gestações, resultando em 126 crianças nascidas, com 11 abortos espontâneos. Pacientes com câncer de próstata apresentaram os piores parâmetros seminais e menores taxas de gravidez clínica	desenho retrospectivo, ausência de grupo controle, possíveis vieses de seleção e variabilidade nos tipos de neoplasia; estudo realizado em único centro.
Overbeek *et al.* 2013	Avaliar o grau de concordância entre dados autodeclarados por sobreviventes de câncer infantil sobre suas gravidezes e registros oficiais do registro perinatal da Holanda	Estudo de coorte nacional retrospectivo com análise de validação (questionário vs. registro)	1.420 sobreviventes de câncer infantil (CCSs) e 354 irmãos controls foram convidados; responderam 879 CCSs (62%) e 287 controles (81%); total de gravidezes: 589 (CCSs) e 300 (controles), das quais 524 foram vinculadas ao registro PRN	Nenhuma intervenção	Concordância em peso ao nascer, idade gestacional, método de concepção, método de parto entre autorrelato e registro	Alta correlação intra-classe (ICC): peso ao nascer 0,94 (CCSs) e 0,87 (controles); idade gestacional: 0,88 (CCSs) e 0,49 (controles). Kappa para método de concepção e parto: moderado a bom. Nenhuma diferença relacionada à escolaridade ou tempo desde a gravidez. Autodeclaração dos CCSs foi mais precisa que a dos controles	Nem todas as gravidezes puderam ser vinculadas ao PRN; não há dados sobre completude do registro (possíveis registros faltantes); proporções altas de dados faltantes no PRN para algumas variáveis

3. RESULTADOS

3.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca realizada nas bases PubMed, ScienceDirect e Scopus, utilizando os descritores *"Infertility" AND "Cancer Treatment"*, resultou em 28 artigos inicialmente identificados. Após a remoção de 10 estudos duplicados, restaram 18 artigos para triagem. Destes, 4 foram excluídos por não apresentarem acesso gratuito ao texto completo e 6 por não abordarem a infertilidade relacionada ao tratamento do câncer como foco principal. Ao final, 10 artigos preencheram todos os critérios de inclusão e foram considerados na presente revisão integrativa (Tabela 1).

3.2. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE MASCULINA

Quatro estudos investigaram intervenções voltadas à preservação da fertilidade masculina em pacientes com câncer. Um estudo de coorte retrospectivo norte-americano avaliou 409 homens com câncer testicular que realizaram criopreservação de sêmen entre 1980 e 2010 (Hotaling *et al.*, 2013). Embora a prática de armazenar material genético tenha sido amplamente utilizada, apenas 6% dos pacientes recorreram ao sêmen congelado em tentativas de reprodução assistida. Observou-se, ainda, que aproximadamente 70% dos homens que buscaram a concepção após o tratamento conseguiram gravidez, seja de forma natural ou assistida, com taxas de nascidos vivos semelhantes entre ambos os grupos. Esses dados ressaltam tanto a baixa utilização dos gametas criopreservados quanto sua eficácia comprovada quando utilizados.

Outro estudo retrospectivo conduzido em Israel analisou 169 ciclos de fertilização in vitro com injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), utilizando sêmen criopreservado antes do tratamento oncológico (Hourvitz *et al.*, 2008). Os parâmetros seminais apresentaram redução significativa na concentração e motilidade após o descongelamento, mas ainda mantiveram qualidade suficiente para viabilizar o procedimento. A taxa de gravidez clínica alcançada foi de 56,8% por ciclo, resultando em

126 nascidos vivos. Esses achados demonstram a efetividade da criopreservação como ferramenta para garantir a paternidade em longo prazo, mesmo em pacientes submetidos a terapias altamente gonadotóxicas.

Uma investigação multicêntrica realizada em quatro países europeus analisou determinantes da utilização da criopreservação de células germinativas em 214 adolescentes com câncer (Balcerek *et al*., 2020). Apesar de a taxa de utilização ter se mantido semelhante entre os grupos que receberam educação padrão ou materiais informativos adicionais (36,6% vs. 32,7%), fatores como gênero, idade, percepção de risco de infertilidade e lembrança da informação oferecida foram identificados como determinantes significativos. Esse estudo destacou a relevância do aconselhamento claro e direcionado, reforçando que a simples distribuição de materiais educativos não necessariamente se traduz em maior adesão.

Por fim, um estudo piloto norte-americano desenvolveu e testou uma ferramenta educacional computadorizada denominada Banking on Fatherhood (Vadaparampil *et al*., 2011). Direcionada a homens recém-diagnosticados com câncer, a intervenção demonstrou aumentar o conhecimento, melhorar atitudes e elevar a intenção de realizar criopreservação de sêmen. Apesar de não avaliar desfechos clínicos de fertilidade a longo prazo, a ferramenta apresentou alta aceitabilidade e potencial de ser integrada a programas de aconselhamento em oncologia reprodutiva.

3.3. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE FEMININA

Quatro estudos abordaram estratégias específicas para mulheres submetidas a tratamento oncológico. Blumenfeld *et al*. (2004), em Israel, publicaram um relato preliminar em adolescentes do sexo feminino submetidas à quimioterapia, utilizando análogos de GnRH com o objetivo de proteger a função ovariana. A maioria das pacientes manteve ou recuperou ciclos menstruais após o tratamento, sugerindo efeito protetor funcional do medicamento. No entanto, a pequena amostra, a ausência de grupo controle randomizado e o seguimento reduzido limitam a interpretação dos resultados, caracterizando-o como evidência inicial.

Na Itália, Loverro *et al*. (2007) realizaram um ensaio clínico randomizado com 29 mulheres jovens diagnosticadas com doença de Hodgkin, avaliando a função ovariana após quimioterapia com ou sem uso concomitante de GnRH-a. Após seguimento médio de quatro anos, 72% das participantes mantiveram ciclos menstruais regulares. A contagem de folículos antrais, associada aos níveis séricos de AMH e inibina B, foi identificada como o marcador mais confiável da reserva ovariana. Embora o uso de análogos de GnRH não tenha mostrado proteção estatisticamente significativa, nenhuma paciente do grupo tratado apresentou amenorreia, sugerindo possível atraso na falência ovariana.

Nos Estados Unidos, Cakmak *et al*. (2013) avaliaram a eficácia da estimulação ovariana controlada em protocolos de início aleatório (random-start), independentemente da fase do ciclo menstrual. Comparando 35 ciclos random-start a 93 ciclos convencionais, não foram observadas diferenças significativas quanto ao número de oócitos recuperados, maturidade ou taxas de fertilização. Esses achados consolidam a viabilidade da estratégia, especialmente útil para pacientes que necessitam iniciar tratamento oncológico imediato sem comprometer as chances de preservação da fertilidade.

Finalmente, Fisher *et al*. (2022) investigaram a intervenção Telehealth Oncofertility Care (TOC) em um ensaio randomizado por clusters no modelo stepped-wedge, envolvendo clínicas pediátricas e de adultos jovens nos Estados Unidos. O uso da telemedicina demonstrou aumento expressivo na documentação de risco reprodutivo, no aconselhamento prestado e nos encaminhamentos para serviços de preservação da fertilidade. O estudo evidenciou que a incorporação de plataformas digitais pode superar barreiras de acesso e ampliar a equidade no cuidado oncológico reprodutivo.

3.4. INTERVENÇÕES EDUCACIONAIS E TECNOLÓGICAS

Um estudo japonês conduzido por Takeuchi *et al*. (2018) investigou os efeitos de um programa educacional de quatro horas destinado a profissionais de saúde não médicos, como enfermeiros, assistentes sociais e psicólogos. A intervenção resultou em aumento imediato do conhecimento e da confiança dos participantes para abordar estratégias de preservação da fertilidade com pacientes oncológicos, efeitos que foram parcialmente mantidos após seis meses. Além disso, o estudo observou maior disseminação de aconselhamento e uso de recursos institucionais de apoio. Contudo, não houve mudanças significativas na prática clínica individual nem no suporte institucional mais amplo, possivelmente devido a limitações como curto período de seguimento, amostra de conveniência e ausência de grupo controle randomizado. Apesar dessas restrições, os resultados destacam o potencial de programas educativos para aprimorar a qualificação da equipe multiprofissional em oncologia.

3.5. VALIDAÇÃO DE DADOS E ACOMPANHAMENTO DE SOBREVIVENTES

Overbeek *et al*. (2013), na Holanda, avaliaram a concordância entre dados autorrelatados por 879 sobreviventes de câncer infantil e informações registradas em um banco de dados nacional perinatal. Foram incluídas 589 gestações de sobreviventes e 300 de controles, das quais 524 puderam ser vinculadas ao registro oficial. Os resultados evidenciaram alta correlação entre autorrelato e registro para variáveis como peso ao nascer (ICC 0,94) e idade gestacional (ICC 0,88). Em alguns parâmetros, como idade gestacional, os relatos dos sobreviventes mostraram-se mais precisos que os dos controles. Esses achados reforçam a confiabilidade dos autorrelatos em pesquisas de longo prazo e confirmam a validade dessa estratégia metodológica para estudos epidemiológicos envolvendo populações oncológicas.

4. DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão integrativa revelam que a infertilidade associada ao tratamento do câncer é um fenômeno frequente, multifatorial e ainda subestimado. A literatura demonstra que tanto quimioterapia quanto radioterapia podem causar danos gonadais irreversíveis**,** afetando a espermatogênese e a reserva ovariana (Silva *et al*., 2021; Fort *et al*., 2023).

4.1. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE MASCULINA

A criopreservação de sêmen continua sendo o método mais estabelecido e eficaz para homens em idade reprodutiva antes do início do tratamento oncológico. No estudo

de Hotaling et al. (2013), apenas 6% dos pacientes utilizaram o sêmen criopreservado, embora as taxas de nascimento vivo tenham sido semelhantes às de concepção natural, indicando a viabilidade do método.

De forma semelhante, Hourvitz et al. (2008) verificaram taxa de gravidez clínica de 56,8% em ciclos de fertilização in vitro (ICSI) com sêmen congelado previamente, reforçando a efetividade dessa estratégia mesmo após terapias gonadotóxicas.

Intervenções educativas e tecnológicas vêm ampliando o acesso à oncofertilidade masculina. Vadaparampil et al. (2011) desenvolveram uma ferramenta digital (*Banking on Fatherhood*) que aumentou o conhecimento e a intenção de realizar criopreservação. Já Balcerek et al. (2020) mostraram que fatores como idade e percepção de risco influenciam mais na adesão à criopreservação do que a simples entrega de materiais informativos.

4.2. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE FEMININA

Entre as mulheres, as estratégias são mais complexas. O uso de análogos de GnRH durante a quimioterapia foi investigado por Blumenfeld et al. (2004) **e** Loverro et al. (2007), com resultados sugerindo possível efeito protetor funcional, embora sem comprovação estatística robusta. Já o estudo de Cakmak et al. (2013) demonstrou que a estimulação ovariana em qualquer fase do ciclo (random-start) oferece resultados semelhantes à técnica convencional, o que representa um avanço importante para pacientes que necessitam iniciar rapidamente o tratamento oncológico.

4.3. INTERVENÇÕES EDUCACIONAIS E TELEASSISTÊNCIA

O uso de tecnologias e programas educativos também mostrou impacto positivo na qualidade do cuidado. Fisher et al. (2022) relataram que a implementação da plataforma *Telehealth Oncofertility Care* aumentou significativamente o número de encaminhamentos para preservação da fertilidade.

De forma complementar, Takeuchi et al. (2018) observaram aumento no conhecimento e na confiança de profissionais de saúde após um programa educativo intensivo, ainda que sem mudanças significativas na prática clínica cotidiana.

4.4. SEGUIMENTO DE SOBREVIVENTES E CONFIABILIDADE DE DADOS

O estudo de Overbeek et al. (2013) reforça a confiabilidade dos dados autorrelatados por sobreviventes de câncer infantil sobre gestações, validando o uso dessa metodologia em estudos de longo prazo. Isso é relevante para o monitoramento reprodutivo e para o desenvolvimento de políticas de saúde voltadas a essa população.

Em conjunto, os achados demonstram avanços significativos na preservação da fertilidade oncológica, especialmente com o apoio de tecnologias digitais e programas de educação profissional. Entretanto, persistem lacunas no acesso, na equidade e na integração entre oncologia e reprodução assistida. Assim, o aconselhamento precoce e multidisciplinar deve ser parte integrante do cuidado, garantindo que os pacientes oncológicos tenham não apenas sobrevida, mas também a possibilidade de planejar seu futuro reprodutivo (Ranniger *et al.*, 2023).

5. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa evidenciou que os avanços no tratamento do câncer, embora fundamentais para a sobrevida, trazem impactos importantes sobre a fertilidade de homens e mulheres em idade reprodutiva. As terapias antineoplásicas, especialmente a quimioterapia e a radioterapia, podem causar danos irreversíveis às gônadas, tornando essencial o planejamento reprodutivo antes do início do tratamento.

Os estudos analisados destacam a eficácia da criopreservação de gametas e o potencial das novas tecnologias e estratégias educativas para ampliar o acesso e o conhecimento sobre a oncofertilidade. Ferramentas digitais, programas de teleatendimento e capacitação multiprofissional mostraram-se úteis para integrar o cuidado reprodutivo ao tratamento oncológico, promovendo maior conscientização e autonomia dos pacientes.

Entretanto, persistem desafios estruturais e sociais**,** como desigualdade no acesso aos serviços de reprodução assistida, falta de protocolos padronizados e insuficiente sensibilização de profissionais e gestores de saúde. Assim, recomenda-se que a preservação da fertilidade seja incorporada sistematicamente nas diretrizes de atenção oncológica**,** garantindo o direito reprodutivo e a qualidade de vida dos sobreviventes do câncer.

Em síntese, preservar a fertilidade é preservar também a esperança, além de representar um passo essencial para um cuidado oncológico verdadeiramente integral, humano e voltado ao futuro.

REFERÊNCIAS

[1] BALCEREK, M. *et al*. Determinants of the use of fertility preservation in adolescent cancer patients in four European countries. *European Journal of Cancer Care*, v. 29, n. 1, e13212, 2020. DOI: 10.1111/ecc.13212.

[2] BLUMENFELD, Z. *et al*. Gonadotropin-releasing hormone agonist cotreatment during chemotherapy may preserve ovarian function and fertility in women with lymphoma. *Fertility and Sterility*, v. 81, n. 2, p. 357–366, 2004. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.06.013.

[3] CAKMAK, H. *et al*. Random-start ovarian stimulation for fertility preservation appears to be equally effective and safe for patients with cancer. *Reproductive Biomedicine Online*, v. 26, n. 5, p. 539–544, 2013. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.02.002.

[4] FISHER, S. A. *et al*. Effectiveness of a Telehealth Oncofertility Care model in improving fertility preservation referral and counseling. *Journal of Clinical Oncology*, v. 40, n. 5, p. 483–492, 2022. DOI: 10.1200/JCO.21.02044.

[5] FORT, M. *et al*. Radiotherapy-induced gonadal toxicity: mechanisms and clinical implications. *Cancer Treatment Reviews*, v. 115, n. 102521, 2023. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102521.

[6] HOTALING, J. M. *et al*. The utilization of cryopreserved semen after cancer diagnosis: A cohort study. *Human Reproduction*, v. 28, n. 12, p. 3325–3331, 2013. DOI: 10.1093/humrep/det355.

[7] HOURVITZ, A. *et al*. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcomes using cryopreserved sperm from cancer patients. *Fertility and Sterility*, v. 90, n. 3, p. 557–563, 2008. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1349.

[8] LOVERRO, G. *et al*. Ovarian function after Hodgkin's disease chemotherapy with or without gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment. *Fertility and Sterility*, v. 87, n. 3, p. 620–625, 2007. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1526.

[9] NASCIMENTO, C. A. Efeitos da quimioterapia sobre a fertilidade: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 27, n. 6, p. 345–350, 2005.

[10] OVERBEEK, A. *et al*. Validation of self-reported pregnancies in Dutch childhood cancer survivors using national registry data. *Human Reproduction*, v. 28, n. 8, p. 2319–2327, 2013. DOI: 10.1093/humrep/det227.

[11] RANNIGER, C. *et al*. Cancer treatment and reproductive health: current challenges and future directions. *Oncofertility Journal*, v. 2, n. 1, p. 45–56, 2023.

[12] SANTOS, D. F.; FERREIRA, T. P.; FIGUEIREDO, L. A. Impacto das terapias-alvo na fertilidade: uma revisão narrativa. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, v. 18, n. 2, p. 74–82, 2022.

[13] SILVA, P. *et al*. Chemotherapy-induced infertility: mechanisms and protective strategies. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 19, n. 3, p. 1–13, 2021. DOI: 10.1186/s12958-021-00735-1.

[14] SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010. DOI: 10.1590/S1679-45082010RW1134.

[15] TAKEUCHI, M. *et al*. Educational program for non-physician healthcare professionals to improve fertility preservation care in oncology. *Supportive Care in Cancer*, v. 26, n. 9, p. 3143–3150, 2018. DOI: 10.1007/s00520-018-4189-2.

[16] VADAPARIMPIL, S. T. *et al*. Banking on Fatherhood: an educational tool to increase sperm banking in male cancer patients. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, v. 1, n. 3, p. 130–136, 2011. DOI: 10.1089/jayao.2011.0021.

[17] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Infertility definitions and global estimates*. Geneva: WHO, 2023.

Capítulo 4

Biomarcadores moleculares e abordagens terapêuticas na leucemia: diagnóstico, prognóstico e perspectivas clínicas

Ingrid Fernandes Macagnan
Silvano Piovan

Resumo: A leucemia é uma neoplasia hematopoiética caracterizada por alterações genéticas que afetam a produção e a diferenciação das células sanguíneas, comprometendo a medula óssea e o sistema imunológico. O avanço da biologia molecular e da imunologia tem permitido identificar biomarcadores moleculares que são fundamentais para a classificação da doença, definição do prognóstico e escolha de terapias personalizadas. Entre os principais biomarcadores, destacam-se TP53, RAS, RUNX1 e DNMT3A, cujas mutações influenciam a estabilidade genética, a regulação do ciclo celular e a diferenciação hematopoiética. Técnicas como PCR quantitativa e sequenciamento de nova geração (NGS) possibilitam a detecção precisa dessas alterações, permitindo o monitoramento da progressão da doença e a avaliação da eficácia terapêutica. O manejo clínico da leucemia inclui quimioterapia, terapias-alvo, imunoterapia e transplante de células-tronco, cada uma direcionada ao perfil genético e às características individuais do paciente. A compreensão integrada dos biomarcadores e das opções terapêuticas tem contribuído para o desenvolvimento de estratégias personalizadas, aumentando a eficácia do tratamento e a sobrevida, especialmente em casos refratários ou de alto risco. Este estudo apresenta uma revisão detalhada dos biomarcadores, suas funções, implicações prognósticas e os avanços terapêuticos, reforçando a importância da medicina de precisão na abordagem da leucemia.

Palavras-chave: Leucemia; Biomarcadores moleculares; Diagnóstico molecular; Terapia personalizada; Células-tronco.

1. INTRODUÇÃO

A leucemia é uma neoplasia que afeta principalmente a produção e a maturação das células sanguíneas na medula óssea e no sistema linfático. Trata-se de uma alteração genética que pode ser congênita ou adquirida, ocorrendo espontaneamente ou em resposta a fatores externos, como radiação, substâncias químicas ou vírus. Essas mutações prejudicam a produção de leucócitos e comprometem a funcionalidade de outras células sanguíneas, incluindo plaquetas e hemoglobina (Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE, 2025).

A classificação da leucemia considera a velocidade de progressão da doença e o tipo celular afetado. Leucemias agudas apresentam evolução rápida, enquanto as crônicas se desenvolvem de forma mais lenta. Além disso, a mutação pode afetar células mieloides ou linfoides, constituindo outro critério de classificação (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABLL, 2025). A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece atualmente 25 tipos distintos de leucemia, incluindo subtipos e variantes raras; contudo, o número pode variar conforme a fonte e os critérios adotados (Organização Mundial da Saúde - OMS, 2025).

O primeiro relato histórico de leucemia foi feito por John Hughes Bennette (1812-1875), médico escocês que, ao realizar a autópsia de um paciente, observou fígado, baço e linfonodos aumentados e sangue de aparência purulenta. Bennette denominou a condição de leucocitemia, acreditando tratar-se de uma infecção (Thomas, 2013). Atualmente, sabe-se que o caso correspondia a uma leucemia mieloide crônica. Posteriormente, Rudolf Virchow (1821-1902) cunhou o termo *leukämie*, derivado do grego *leukos* (branco) e *haima* (sangue), classificando a doença como patológica do sangue (Kampen, 2012).

Mutações genéticas são alterações na sequência de DNA que podem ser benéficas, neutras ou patológicas, dependendo do gene afetado e da extensão da mutação. Elas comprometem a funcionalidade celular e, na leucemia, afetam principalmente genes reguladores do ciclo celular, da diferenciação hematopoiética e da apoptose (Alberts *et al*., 2017). O genoma humano contém aproximadamente 19.839 genes codificadores de proteínas e cerca de 99.202 transcritos, evidenciando a complexidade da expressão gênica (Varabyou *et al*., 2023).

Cada tipo de leucemia apresenta combinações específicas de genes mutados, embora algumas alterações sejam recorrentes:

TP53**:** codifica a proteína p53, fundamental para a estabilidade genética, controle do ciclo celular, indução de apoptose e reparo de danos no DNA (Santini; Stahl; Sallman, *et al*., 2024).

RAS**:** família de genes (NRAS e KRAS) que codificam proteínas GTPases, essenciais para a regulação de processos celulares; mutações promovem proliferação celular descontrolada (Perez, 2010).

RUNX1**:** fator de transcrição que regula a diferenciação de células-tronco em células hematopoiéticas; sua mutação está associada a leucemias de evolução agressiva e mau prognóstico (Sood; Kamikubo; Liu, 2017).

DNMT3A**:** codifica enzimas responsáveis pela metilação do DNA, interferindo na regulação epigenética, promovendo instabilidade genômica e resistência a terapias (de Lima Melchiades, 2012).

A leucemia pode se originar ainda na vida intrauterina, quando mutações ocorrem durante o desenvolvimento fetal, afetando principalmente células-tronco. Após a especificação celular, essas células migram para órgãos hematopoiéticos, proliferam e formam clones pré-leucêmicos, que permanecem inativos até um estímulo posterior. Geralmente, os primeiros sinais clínicos surgem após o nascimento (Castanhola; Piccinin, 2021). Estudos recentes indicam que a translocação cromossômica ETV6-RUNX1, comum em leucemias agudas infantis, pode ser detectada em exames neonatais, corroborando a hipótese de que mutações ocorrem durante o desenvolvimento intrauterino (Vassoler; Teodoro, 2020).

2. METODOLOGIA

Este estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura sobre biomarcadores moleculares em leucemias, seus efeitos fisiopatológicos e implicações terapêuticas. Para o levantamento de dados, foram selecionadas publicações científicas, livros e registros de órgãos especializados, com ênfase em artigos publicados entre 2010 e 2025. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, utilizando os seguintes termos: “leukemia biomarkers”, “molecular markers”, “hematopoietic neoplasms”, “PCR in leukemia”, “NGS leukemia”, “targeted therapy” e “stem cell therapy”.

Os critérios de inclusão contemplaram estudos que abordassem:

Identificação de biomarcadores moleculares em leucemias agudas e crônicas;

Função ou alteração desses biomarcadores no contexto da doença;

Implicações prognósticas e terapêuticas;

Uso de técnicas moleculares como PCR e NGS para detecção;

Abordagens terapêuticas envolvendo quimioterapia, terapia-alvo, imunoterapia e transplante de células-tronco.

Foram excluídos trabalhos que não apresentassem dados primários ou revisões com escopo fora da hematologia, bem como publicações em idiomas diferentes de português ou inglês.

O levantamento foi estruturado em 25 tabelas, organizadas de forma a apresentar para cada biomarcador: nome, função ou alteração associada e prognóstico clínico. A análise dos dados foi qualitativa, permitindo a correlação entre mutações, expressão gênica e potenciais respostas terapêuticas.

3. RESULTADOS

O estudo identificou 25 biomarcadores relevantes para a classificação e manejo clínico da leucemia, incluindo TP53, RAS, RUNX1 e DNMT3A, entre outros. As principais funções dessas moléculas estão relacionadas ao controle do ciclo celular, apoptose, diferenciação hematopoiética e estabilidade genômica. Alterações nessas proteínas estão associadas a prognósticos desfavoráveis, resistência terapêutica e maior agressividade da doença.

O uso de técnicas moleculares, como PCR quantitativa e sequenciamento de nova geração (NGS), permitiu a detecção precisa de mutações pontuais, translocações, deleções

e inserções. Esses métodos possibilitaram monitoramento da progressão da doença, avaliação da eficácia terapêutica e identificação de pacientes candidatos a terapias-alvo ou transplante de células-tronco.

Além disso, os dados reforçam que o mapeamento de biomarcadores é fundamental para personalizar tratamentos, considerando subtipos de leucemia, idade do paciente, comorbidades e perfil genético individual. As terapias-alvo e imunoterapias apresentaram melhor tolerabilidade e eficácia em pacientes com mutações específicas, enquanto a quimioterapia continua sendo a abordagem base, especialmente nas leucemias agudas.

4. DISCUSSÃO

4.1. FISIOLOGIA DE UM CORPO LEUCÊMICO

Um bebê é considerado recém-nascido até os vinte e oito dias de vida. Apesar de raro, é possível identificar os primeiros sinais de leucemia nesse período. Pacientes diagnosticados nesse estágio são denominados portadores de leucemia neonatal. Quando as manifestações clínicas são investigadas precocemente, o prognóstico pode ser promissor; quanto mais cedo o diagnóstico, melhores são as chances de tratamento. As formas mais comuns nessa faixa etária são a leucemia mieloide aguda e a leucemia linfoblástica aguda, sendo a primeira a mais frequente (Roberts *et al*., 2018). As principais alterações ocorrem na produção de células sanguíneas na medula óssea, manifestando-se por palidez, sangramentos e infecções recorrentes, decorrentes do enfraquecimento do sistema imunológico (Wiemels, 2012).

A segunda infância é considerada entre dois e dez anos de idade. Nessa faixa etária, a leucemia linfoblástica aguda (LLA) apresenta maior prevalência, representando aproximadamente 75% dos casos infantis. Sua principal característica é a proliferação descontrolada de linfoblastos, células imaturas que, ao se diferenciarem, originam os linfócitos, fundamentais para o funcionamento adequado do sistema imunológico. O comprometimento da medula óssea nessa fase prejudica a produção correta de células sanguíneas, resultando em anemias, trombocitopenia e neutropenia (Kosminsky, 2022). Outras alterações incluem infiltrações em órgãos como fígado e baço, levando a hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia. Também podem ocorrer infiltrações no sistema nervoso central, causando sintomas neurológicos (da Silva Santos, 2022).

Durante a adolescência, os sintomas observados na segunda infância continuam prevalentes. A progressão da doença depende da resposta ao tratamento e da estabilidade da leucemia (Pereira, 2006).

Na fase adulta, as leucemias crônicas tornam-se mais frequentes do que nas idades mais jovens. Sua evolução é geralmente gradual, sendo muitas vezes assintomática, detectada apenas em exames laboratoriais de rotina. Nesses casos, observa-se supressão da hematopoiese e redução da apoptose, levando aos demais sintomas mencionados anteriormente (Sawyers, 1999).

Na velhice, é comum o comprometimento natural do sistema hematopoiético, resultando na redução da produção de células pela medula óssea. Esse contexto favorece o surgimento de mutações somáticas, contribuindo para o aumento da incidência de leucemias em idosos. Além disso, a imunossenescência também desempenha papel importante no desenvolvimento da doença (Deschler; Lübbert, 2006).

4.2. BIOMARCADORES MOLECULARES

Biomarcadores moleculares são características biológicas mensuráveis que indicam processos fisiológicos normais, estados patológicos ou respostas a intervenções terapêuticas. Eles abrangem um amplo campo da genética e são amplamente utilizados tanto no diagnóstico quanto no monitoramento da doença. Seu uso está relacionado à medicina de precisão, na qual as intervenções são personalizadas de acordo com as características individuais de cada paciente. Nas neoplasias hematopoiéticas, os biomarcadores são fundamentais para a classificação da doença, definição do prognóstico e seleção terapêutica (Zamora-Obando *et al*., 2022).

As Tabelas 1 a 25 apresentam os biomarcadores moleculares mais relevantes na leucemia, detalhando, para cada um, o gene ou proteína envolvida, sua função ou alteração associada e o impacto no prognóstico. Essa sistematização permite uma visualização clara e organizada das alterações genéticas e moleculares, facilitando a compreensão de seu papel na fisiopatologia da doença, na definição do prognóstico e na seleção de estratégias terapêuticas personalizadas, alinhadas aos princípios da medicina de precisão.

Tabela 01 – Biomarcadores da Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
FLT3-ITD	Mutação ativadora da tirosina quinase	Ruim
NPM1	Mutação de nucleofosmina, citoplasmática	Bom (sem FLT3-ITD)
CEBPA	Mutação bialélica de fator de transcrição	Bom
DNMT3A	Mutação em gene epigenético	Desfavorável
IDH1/IDH2	Produção anormal de 2-hidroxiglutarato	Variáve
TP53	Mutação de supressor tumoral	Muito Ruim
RUNX1	Afeta diferenciação hematopoiética	Desfavorável
ASXL1	Mutação epigenética	Ruim
KIT	Mutação receptor de crescimento	Variável
MRD	Monitoramento de resposta ao tratamento	Variável
TET2	Enzima epigenética	Variável
KMT2A (MLL)	Rearranjo gênico	Variável
CD33	Expressão em células leucêmicas	Alvo terapêutico
CD123	Antígeno de células-tronco	Alvo terapêutico emergente
ARMH1	Superexpressão	Presente em leucemias infantis agressivas
FAM208B	Expressão elevada	Relacionado a proliferação celular

Fonte: Adaptado de *Musial et al., 2022; Kayser et al., 2023; Shahzad et al., 2024; Silva et al., 2023.*

Tabela 02 – Biomarcadores da Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
BCR-ABL1 (Ph+)	Fusão gênica t(9;22)	Ruim
ETV6-RUNX1	Fusão gênica t(12;21)	Bom
KMT2A (MLL)	Rearranjo gênico	Variável
NOTCH1 / TAL1 / TLX1/3	Alterações em LLA-T	Variável
PAX5 / IKZF1 / CDKN2A/B	Mutações em LLA-B	Associadas a recidiva
JAK1 / JAK2	Mutação de sinalização	Alvo terapêutico
miR-708	MicroRNA	Alta expressão em LLA-B
CD19 / CD22 / CD20	Antígenos B	Alvo para imunoterapia
CD123	Antígeno de célula-tronco	Expressão agressiva
ARMH1	Expressão elevada	Leucemias pediátricas de alto risco

Fonte: Adaptado de *Lin et al., 2023; Vassoler; Teodoro, 2020; Kosminsky, 2022.*

Tabela 03 – Biomarcadores da Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
BCR-ABL1	Fusão gênica (t(9;22))	Diagnóstico primário
BCR-ABL1 mutações TK	Mutações de resistência	Resistência à terapia
AXL	Expressão	Marcador de resistência
CD26	Antígeno de célula-tronco	Potencial diagnóstico precoce

Fonte: Adaptado de *Hehlmann, 2020; Leak et al., 2023*

Tabela 04 – Biomarcadores da Leucemia Linfóide Crônica (LLC)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
Del(13q)	Deleção cromossômica	Bom prognóstico
Trisomia 12	Aneuploidia	Prognóstico intermediário
Del(11q), Del(17p)	Deleções genéticas	Prognóstico ruim
TP53	Mutação	Prognóstico muito desfavorável
NOTCH1 / SF3B1 / BIRC3	Mutações somáticas	Ruim / resistência
IGHV mutado/não-mutado	Receptor de imunoglobulina	Bom / ruim, respectivamente
ZAP-70 / CD38	Marcadores de ativação	Progressão acelerada
CD49d	Molécula de adesão	Marcador independente de mau prognóstico
miR-15a / miR-16-1	MicroRNA deletado	Regulação de apoptose

Fonte: Adaptado de *Lampert et al., 2023; Oncologia Brasil, 2024; National Cancer Institute, 2024.*

Tabela 05 – Biomarcadores da Leucemia de Células Pilosas (HCL)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
BRAF V600E	Mutação ativadora	Exclusiva e diagnóstica
CD11c / CD25 / CD103	Antígenos	Perfil imunofenotípico clássico

Fonte: Adaptado de *Tiacci et al., 2011; Tiacci et al., 2015.*

Tabela 06 – Biomarcadores da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
CD33 / CD13 / CD2 / CD56	Marcadores de superfície	Imunofenotipagem
NRAS	Mutação de sinalização	Presente em subgrupos

Fonte: Adaptado de *Lima Melchiades, 2012; Pérez, 2010; Arber et al., 2022.*

Tabela 07 – Biomarcadores da Leucemia de Linfócitos Grandes Granulares (LGG)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
CD3+, CD8+, CD57+	Imunofenotipagem	Diagnóstico
STAT3	Mutação ativadora	Indeterminado
STAT5B	Mutação rara associada a malignidade	Desfavorável

Fonte: Adaptado de *Koskela et al., 2012; Rajala et al., 2014; Silva et al., 2013.*

Tabela 08 – Biomarcadores da Leucemia Prolinfocítica (PLL)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
CD34-, TdT-	Imunofenotipagem negativa	Característica
CD3+, CD8+, CD16+	Perfil T	Comum na forma T-PLL

Fonte: Adaptado de *Alexander et al., 2021; Chen, 2024.*

Tabela 09 – Biomarcadores da Leucemia Mielomonocítica Juvenil (JMML)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
PTPN11	Mutação de tirosina fosfatase	Ruim
NRAS/KRAS	Mutação de sinalização Ras	Ruim
CBL	Alteração ubiquitina-ligase	Variável
NF1	Inibição de Ras desregulada	Ruim

Fonte: Adaptado de *Pérez, 2010; Kayser et al., 2023.*

Tabela 10 – Biomarcadores da Leucemia Mieloide Crônica Atípica (aCML)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
ASXL1	Mutação em gene regulador epigenético	Desfavorável,pior sobrevida e evolução mais agressiva
SETBP1	Mutação altera regulação de degradação de proteína	Ruim,associada a mais leucócitos, menor plaquetas, pior resposta.
SRSF2	Alteração em componente do spliceossomo	Desfavorável,presença correlaciona-se com mau prognóstico
TET2	Mutação em enzima de modificação epigenética	Prognóstico variável,desfavorável se combinada com outras mutações como ASXL1 ou SETBP1
NRAS / KRAS	Mutação ativadora de via de sinalização de crescimento (MAPK)	Ruim,associado a clínica mais agressiva
CSF3R	Mutação em receptor da série granulocítica/neutrofílica	Rara em aCML, mas quando presente pode indicar clonagem e pior prognóstico
EZH2	Mutação em gene de regulação epigenética	Desfavorável,presença menos frequente, mas relevante para pior prognóstico
ETNK1	função menos compreendida	Prognóstico incerto,pode contribuir para o fenótipo de excesso proliferativo com displasia

Fonte: Adaptado de *Palandri et al., 2020; Maxson et al., 2013; Tefferi et al., 2023; Gambacorti-Passerini et al., 2020.*

Tabela 11 – Biomarcadores da Leucemia de Células NK Agressivas

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
(Sem biomarcador especifico conhecido)	Alterações complexas e heterogêneas	extremamente desfavorável, evolução rápida e refratária à terapia

Fonte: Adaptado de *Arber et al., 2022; Khoury et al., 2022.*

Tabela 12 – Biomarcadores da Leucemia de Células T Adultas (ATL)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
TNFR2 (TNFRSF1B)	elevação no plasma indica doença ativa	agressivo, associado à infecção pelo HTLV-1
HTLV-1 cfDNA plasmático	reflete carga tumoral e progressão	evolução desfavorável

Fonte: Adaptado de *Bangham et al., 2023; National Cancer Institute, 2024.*

Tabela 13 – Biomarcadores da Leucemia Basofílica Adulta

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
MYB-GATA1 fusion	translocação t(X;6)(p11;q23), ativa genes proliferativos	ruim,com evolução rápida

Fonte: Adaptado de *Cho et al., 2023; Arber et al., 2022.*

Tabela 14 – Biomarcadores da Leucemia Extramedular

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
BCR-ABL1	mutações típicas da LMA	variável; presença de mutações de LMA pode piorar sobrevida

Fonte: Adaptado de *Kayser et al., 2023; Arber et al., 2022.*

Tabela 15 – Biomarcadores da Leucemia Eritoide Aguda (AEL)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
Sem biomarcador específico definido	associada a mutações de LMA	geralmente desfavorável, baixa resposta a quimioterapia

Fonte: Adaptado de *Fang et al., 2022; Kerdelhue et al., 2024.*

Tabela 16 – Biomarcadores da Leucemia Panmieloplástica

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
sem biomarcador molecular especifico conhecido	desconhecido	reservado, associado a pancitopenia grave e fibrose medular difusa

Fonte: Adaptado de *Wang et al., 2023; Kato et al., 2024.*

Tabela 17 – Biomarcadores da Leucemia Aguda de Fenótipos Mistos (MPAL)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
BCR-ABL1 e MLL	rearranjos de KMT2A	ruim, resistência frequente à quimioterapia

Fonte: Adaptado de *Alexander et al., 2021; Singh et al., 2024; Chen, 2024.*

Tabela 18 – Biomarcadores da Leucemia de Mastócitos

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
KIT D816V	ativa sinalização proliferativa mastocitária	agressivo, com evolução rápida e refratariedade

Fonte: Adaptado de *Sandow et al., 2023; Lübke et al., 2019; Gotlib et al., 2024.*

Tabela 19 – Biomarcadores da Leucemia Eosinofílica Crônica (CEL)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
PDGFRA/PDGFRB (Rearranjos de FGFR1)	ativação de tirosina quinases	excelente,quando detectado

Fonte: Adaptado de *Cools et al., 2003; Gotlib, 2004.*

Tabela 20 – Biomarcadores da Leucemia de Grandes Linfócitos Granulares (LGL)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
STAT3 e STAT5B	mutações ativadoras da via JAK/STAT	evolução mais agressiva

Fonte: Adaptado de *Koskela et al., 2012; Rajala et al., 2014.*

Tabela 21 – Biomarcadores da Leucemia Prolinfocítica B

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
TP53	anomalias em MYC em alguns casos	desfavorável, evolução agressiva e refratariedade frequente

Fonte: Adaptado de *Lampe et al., 2023; Arber et al., 2022.*

Tabela 22 – Biomarcadores da Leucemia Variante de Células T Adultas

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
HTLV-1 cfDNA	reflete carga tumoral e progressão	extremamente agressivo, com baixa taxa de resposta

Fonte: Adaptado de *Bangham et al., 2023.*

Tabela 23 – Biomarcadores da Leucemia Prolinfocítica T

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
Mutações de TP53/Rearranjos de MTCP1	Expressão de CLL1	muito ruim, com resistência alta e sobrevida curta

Fonte: Adaptado de *Chen, 2024; Alexander et al., 2021.*

Tabela 24 – Biomarcadores da Leucemia Megacarioblástica Aguda (AML-M7)

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
TP53 bialélica	instabilidade genética profunda	extremamente desfavorável,alta mortalidade mesmo com tratamento intensivo
Fusões NUP98	Inibição da diferenciação de células-tronco	associadas a pior sobrevida

Fonte: Adaptado de *Sheikhi et al., 2023; Yoshida et al., 2024; Kobayashi et al., 2024.*

Tabela 25 – Biomarcadores da Leucemia Eritroide Pura

Biomarcador	Função/Alteração	Prognóstico
RUNX1/Mutações de GATA1	mutações afetam a diferenciação megacariocítica e aumentam proliferação	geralmente desfavorável

Fonte: Adaptado de *Reichard et al., 2022; Chen et al., 2024; Arber et al., 2022.*

A identificação desses biomarcadores é possível graças à técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), que consiste em amplificar in vitro sequências específicas de DNA a partir de uma amostra denominada região-alvo. O processo ocorre em três etapas: a desnaturação, realizada a temperaturas entre 94°C e 98°C, em que as fitas de DNA se separam; o anelamento, a 50°C–65°C, etapa em que os primers se ligam às fitas de DNA; e a polimerização, a 72°C, na qual a enzima polimerase sintetiza novas fitas (Silva *et al.*, 2024). Além da PCR tradicional, existe a PCR quantitativa, que permite não apenas detectar a presença ou ausência de uma sequência-alvo, mas também quantificar a

progressão da reação por meio de corantes ou sondas fluorescentes. Essa técnica é amplamente utilizada no monitoramento das leucemias durante o tratamento (Musial *et al*., 2022).

O NGS (Sequenciamento de Nova Geração) é uma técnica mais moderna e avançada, capaz de realizar o sequenciamento em grande escala e com maior rapidez, facilitando a identificação de mutações. O processo inicia-se com a extração do material biológico, que é posteriormente fragmentado em pequenas sequências e ligadas a adaptadores específicos em suas extremidades, permitindo a fixação na plataforma de sequenciamento. O DNA fragmentado passa então por uma PCR em microescala, geralmente em um chip ou placa, formando milhões de cópias utilizadas na leitura (Low; Tammi, 2023). Na etapa seguinte, ocorre o sequenciamento propriamente dito, no qual as bases nitrogenadas são identificadas por sinais luminosos ou reações químicas específicas, de acordo com o método empregado. Esses sinais são convertidos em dados digitais que passam por análise bioinformática, sendo alinhados e comparados a um genoma de referência. Esse processo permite a detecção de mutações pontuais, translocações, deleções e inserções, sendo a interpretação realizada por especialistas para definição do prognóstico e da terapia mais adequada (Jain; Kantarjian; Garcia-Manero, 2021).

4.3. TRATAMENTOS ATUAIS

Até o momento, a leucemia é considerada um câncer sem cura. Nos últimos dez anos, os estudos sobre tratamentos avançaram de forma considerável graças aos progressos na biologia molecular e na imunologia. A compreensão dos subtipos da doença, da idade do paciente, da presença de comorbidades, das mutações genéticas e do mapeamento dos biomarcadores possibilita a implementação de tratamentos personalizados, nos quais as terapias são adaptadas para cada paciente de acordo com suas necessidades, tornando-as mais eficazes e direcionadas (Manggala *et al*., 2023).

A quimioterapia é considerada a base do tratamento não apenas da leucemia, mas de diversos tipos de câncer. É utilizada principalmente nas leucemias agudas, atuando na interrupção do ciclo celular das células malignas, levando-as à morte. A combinação de fármacos pode ser administrada isoladamente ou em conjunto com outros tratamentos. O ciclo quimioterápico é dividido em três fases: indução, consolidação e manutenção. Embora eficaz, a quimioterapia apresenta diversos efeitos colaterais significativos, podendo causar mielossupressão e infecções oportunistas. Pesquisas continuam a desenvolver combinações de fármacos menos tóxicos e terapias-alvo, visando reduzir os efeitos adversos (Lin *et al*., 2023).

A terapia-alvo é um dos tratamentos mais avançados para a leucemia, especialmente em casos com mutações moleculares específicas. Por meio de medicamentos administrados, geralmente, por via oral, essa terapia bloqueia a sinalização que promove a proliferação das células leucêmicas, atuando diretamente nas proteínas alteradas pelas mutações. A terapia-alvo oferece um controle promissor da doença, principalmente em sua forma crônica, além de apresentar menos efeitos colaterais em comparação à quimioterapia, contribuindo para a qualidade de vida do paciente (Oncologia Brasil, 2024).

A imunoterapia baseia-se na capacidade do sistema imunológico de identificar e eliminar células cancerígenas. Na leucemia, essa abordagem ocorre principalmente por

meio de anticorpos monoclonais, que se ligam à superfície das células afetadas, marcando-as para destruição pelas células NK (Natural Killers). Essa técnica tem demonstrado eficácia tanto nas leucemias agudas quanto nas crônicas (Batista *et al*., 2012).

4.4. TERAPIA COM CÉLULAS TRONCO

As células-tronco (CT) são classificadas em dois grupos principais: as células-tronco pluripotentes (CTP) e as células-tronco totipotentes (CTT). Ambas possuem grande capacidade de auto-renovação, sendo a principal diferença entre elas a potencialidade de diferenciação celular (Lampert *et al*., 2023).

A terapia com CT é uma das abordagens mais eficazes no tratamento da leucemia, especialmente em casos refratários ou em recidiva. Esse método baseia-se na capacidade das CT da medula óssea de se auto-renovarem e se diferenciarem em todas as linhagens sanguíneas, possibilitando a regeneração do sistema hematopoiético após a erradicação das células leucêmicas por quimioterapia ou radioterapia. No entanto, a terapia com CT não garante a cura definitiva (Reagan *et al*., 2012).

Existem duas formas principais de realizar a terapia com células-tronco. A primeira é o transplante alogênico, em que as células são obtidas de um doador compatível. Esse tipo de transplante é preferível em casos de alto risco, pois, além de substituir a medula doente, ocorre o efeito GVL (Graft versus Leukemia), no qual as células imunológicas do doador atacam as células leucêmicas do receptor (Instituto Nacional de Câncer – INCA, 2025). A compatibilidade da medula óssea é um dos maiores desafios, sendo mais provável entre membros da família, com cerca de 25% de chance, tornando-os a primeira escolha para doador. No Brasil, os órgãos responsáveis pelo registro de doadores e receptores são a REDOME (Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea) e a REREME (Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea) (Appelbaum *et al*., 2008).

A segunda forma, embora ainda experimental, tem apresentado resultados promissores e refere-se à reprogramação genética. Esse processo consiste em fazer uma célula especializada adquirir uma nova identidade ou retornar ao seu estado original de CTT, ou seja, ao estágio de célula embrionária, capaz de se dividir indefinidamente e passar pelo processo de especialização novamente (Koreth *et al*., 2013).

A técnica mais conhecida de reprogramação, que revolucionou os estudos com células-tronco, é a obtenção de células-tronco induzidas (iPSCs, do inglês induced pluripotent stem cells), desenvolvida por Shinya Yamanaka e seus colegas. Nessa abordagem, células da pele são coletadas e recebem os Fatores de Yamanaka — proteínas transcritoras Oct4, Sox2, Klf4 e c-Myc. Esses fatores podem ser introduzidos por estímulos químicos, que atuam no DNA adaptando a função das proteínas de transcrição, sendo a escolha dos compostos dependente de sua capacidade de sinalizar vias de expressão e modular a expressão gênica (Zhao *et al*., 2015).

O processo de reprogramação em células-tronco envolve três etapas cruciais. A primeira é a modificação cromática, em que inibidores de histona desacetilase (HDAC) afrouxam a estrutura do cromatina, facilitando a introdução das proteínas transcritoras. A segunda é a modulação das vias sinalizadoras, em que moléculas atuam na via TGF-β (Transforming Growth Factor Beta) para estimular o crescimento e proliferação da nova célula. A terceira etapa é o estímulo de auto-renovação celular, normalmente realizado com o composto CHIR99021, que inibe a enzima GSK3 e ativa a via Wnt/β-catenina,

garantindo a principal característica de uma célula-tronco: a auto-renovação (Zatz, 2004). Em seguida, as células são cultivadas em meio de cultura específico, e as células reprogramadas com sucesso apresentam características morfológicas e moleculares de CTT, sendo então separadas do restante e expandidas em cultura (Takahashi; Yamanaka, 2006).

5. CONCLUSÃO

A análise dos biomarcadores moleculares em leucemias evidencia seu papel central na compreensão da fisiopatologia, prognóstico e escolha terapêutica. Técnicas avançadas de detecção, como PCR quantitativa e NGS, aumentam a precisão diagnóstica e permitem estratégias de tratamento personalizadas. O conhecimento detalhado dos biomarcadores favorece a identificação precoce da doença, a escolha de terapias direcionadas e o monitoramento da resposta ao tratamento. Apesar de a leucemia ainda não apresentar cura definitiva, a integração entre biologia molecular, imunoterapia e terapia com células-tronco tem proporcionado resultados promissores, especialmente em casos refratários ou de alto risco, ampliando as perspectivas de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

[1] ALEXANDER, T. B. *et al*. Mixed phenotype acute leukemia: current approaches to diagnosis and treatment (review). *Blood Reviews*, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544265/.

[2] ALAGGIO, R. *et al*. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*, 2022. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41375-022-01620-2.

[3] ALBERTS, B. *et al*. *Biologia Molecular da Célula*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

[4] APPELBAUM, F. R. *et al*. Hematopoietic cell transplantation after reduced-intensity conditioning for hematologic malignancies. *Blood*, v. 111, n. 1, p. 541–547, 2008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295576/.

[5] ARBER, D. A.; BOROWITZ, M. J.; CATEGORICAL, *et al*. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, v. 127, n. 20, p. 2391–2405, 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874220/.

[6] ARBER, D. A. *et al*. The 2022 revision to the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, v. 139, n. 7, p. 873–891, 2022. DOI: 10.1182/blood.2022015850.

[7] ARIAS, L. *et al*. Leucemia linfocítica de grandes células granulares (LGG): características clínicas y diagnóstico diferencial. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, v. 56, n. 2, p. 30–36, 2014. Disponível em: https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/562/art6.htm.

[8] ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE). Leucemias. Disponível em: https://abrale.org.br/doencas/leucemia/?gad_source=1&gad_campaignid=2085226. Acesso em: 12 ago. 2025.

[9] BANGHAM, C. R. M. *et al*. HTLV-1 persistence and the oncogenesis of adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATL): mechanisms and biomarkers. *Blood*, 2023. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/141/19/2299/494602/.

[10] BATISTA, A. G. *et al*. Leucemia linfoide crônica: aspectos clínicos, laboratoriais e prognósticos. Universidade Federal da Bahia – UFBA, 2012. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/1451/1/4292-10677-1-PB%20O.pdf.

[11] CASADO MONTERO, L. F. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC): actualización 2015. *Docta Forum*, 2015. Disponível em:

https://www.doctaforum.com/tendiendopuentes/presentaciones/2015/Jueves/Mesa_1/Luis_Felipe_Casado_Montero.pdf.

[12] CASTANHOLA, M. E.; PICCININ, A. Fisiopatologia da leucemia e o papel das anormalidades cromossômicas. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 2, n. 1, p. 27, 2021.

[13] CHEN, C. *et al*. Molecular landscape and clinical outcomes in pure erythroid leukemia: insights from next-generation sequencing. *Leukemia Research*, v. 126, p. 107025, 2024.

[14] CHEN, M. *et al*. Single-cell transcriptomics reveal AML stemness regulatory program. *Blood Cancer Journal*, v. 14, 2025. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41408-025-01258-0.

[15] CHEN, X. *et al*. Molecular and clinical features of mixed phenotype acute leukemia (MPAL): insights into pathogenesis and therapy. *Leukemia*, v. 38, p. 234–248, 2024.

[16] CHO, J. K. *et al*. Fifth Edition of the World Health Classification of Tumours: updates relevant to myeloid neoplasms (overview). *Modern Pathology / Leukemia*, 2023–2024. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893395224000462.

[17] COOLS, J.; DEANGEL0, D. J.; *et al*. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome / chronic eosinophilic leukemia. *Nature Medicine / Blood reviews*, 2003–2004. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12660384/ e https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15070659/.

[18] DA SILVA SANTOS, J. *et al*. Diagnóstico da leucemia linfoblástica aguda em crianças. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 9, p. e39411919078-e39411919078, 2022.

[19] DE LIMA MELCHIADES, G. Mutações no gene DNMT3A em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda no Rio Grande do Sul, Brasil. 2012.

[20] DESCHLER, B.; LÜBBERT, M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*, v. 107, n. 9, p. 2099–2107, 2006.

[21] DENG, X. *et al*. Advances in the understanding of the pathogenesis and therapeutic strategies of acute myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 11966364, 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11966364/.

[22] FANG, H.; WANG, S. A.; KHOURY, J. D.; *et al*. Pure erythroid leukemia is characterized by biallelic TP53 inactivation and abnormal p53 expression patterns in de novo and secondary cases. *Haematologica*, v. 107, n. 9, p. 2232–2237, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35511670/.

[23] GAMBACORTI-PASSERINI, C.; LARA-CORTEZ, F.; RUSCONI, D.; *et al*. The genetic basis of atypical chronic myeloid leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 18, p. 6862, 2020. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6862.

[24] GONZÁLEZ, R. R. *et al*. Leucemia de linfocitos grandes granulares como manifestación inicial de una artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, v. 9, n. 4, p. 247–250, 2013. Disponível em: https://www.reumatologiaclinica.org/es-leucemia-linfocitos-grandes-granulares-como-articulo-S1699258X12000630.

[25] GONZÁLEZ, R. R. *et al*. Leucemia de linfocitos grandes granulares: actualización diagnóstica y terapéutica. *Revista Médica de Chile*, v. 144, n. 1, p. 82–89, 2016. Disponível em: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872016000100016&script=sci_arttext.

[26] HEHLMANN, R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020 (revisão e atualizações terapêuticas sobre BCR-ABL1 e TKIs). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7544304/.

[27] HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. *Leucemia: sintomas, causas e tratamentos*. Disponível em: https://www.einstein.br/n/glossario-de-saude/leucemia. Acesso em: 25 jun. 2025.

[28] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. *A busca por um doador de medula óssea*. Redome – Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea, 2025. Disponível em: https://redome.inca.gov.br/paciente/a-busca-por-um-doador-de-medula-ossea/.

[29] JAIN, N.; KANTARJIAN, H.; GARCIA-MANERO, G.; *et al*. The role of next-generation sequencing in acute and chronic leukemias: a clinical perspective. *Blood Reviews*, v. 47, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X20301583.

[30] KAMPEN, K. R. The discovery and early understanding of leukemia. *Leukemia Research*, v. 36, n. 1, p. 6–13, 2012.

[31] KAPLAN, G. Leucemia linfocítica de grandes células granulares. *Manual de Hematología – Empendium*, 2024. Disponível em: https://empendium.com/manualmibe/tratado/chapter/B76.VI.H.1.4.

[32] KATO, M. *et al*. Genetic landscape and clinical outcomes of panmyeloplastic acute leukemia. *Leukemia Research*, v. 127, p. 107050, 2024.

[33] KAYSER, S.; *et al*. The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2023. Disponível em: https://haematologica.org/article/view/10945.

[34] KERDELHUE, B. *et al*. Pure erythroid leukemia: a distinct entity with high TP53 mutation burden and poor prognosis. *Haematologica*, v. 109, n. 2, p. 355–367, 2024.

[35] KHOURY, J. D.; *et al*. Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms (WHO-HAEM5 overview). *Leukemia*, 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35732831.

[36] KOBAYASHI, S. *et al*. Distinct clinical and genetic profiles of AML-M7 in Down and non-Down syndrome patients. *Haematologica*, v. 109, n. 1, p. 100–112, 2024.

[37] KOSKELA, H. L. M.; *et al*. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 20, p. 1905–1913, 2012. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1114885.

[38] KOSMINSKY, E. Manejo da Leucemia Linfóide Aguda no público pediátrico. *Com.brEu Médico Residente*, 5 jan. 2022. Disponível em: https://www.eumedicoresidente.com.br/post/leucemia-linfoide-aguda-pediatria.

[39] LAMPERT, P. J. *et al*. Advances in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *The Lancet Haematology*, v. 10, n. 2, p. e110–e123, 2023. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(22)00293-9/abstract.

[40] LEAK, S.; *et al*. Targeting BCR-ABL1-positive leukaemias: review of TKIs and resistance mechanisms. 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10953774/.

[41] LIN, Y.-H. *et al*. Emerging molecular biomarkers in the diagnosis and prognosis of acute lymphoblastic leukemia. *Cancers*, v. 15, n. 15, p. 3771, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37612000/.

[42] LOW, L.; TAMMI, M. T. Introduction to next generation sequencing technologies. In: *Practical Bioinformatics for Beginners: From Raw Sequence Analysis to Machine Learning Applications*, 2023. p. 1–22.

[43] MAXSON, J. E.; GOTLIB, J.; POLLARD, J. A.; *et al*. Mutational screening of CSF3R, ASXL1, SETBP1 and other genes in atypical chronic myeloid leukemia and chronic neutrophilic leukemia. *Blood*, v. 122, n. 21, p. 105, 2013. DOI: 10.1182/blood-2013-04-497024. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/122/21/105/103340/Mutational-Screening-Of-CSF3R-ASXL1-SETBP1-and.

[44] MANGGALA, R. H. *et al*. Biomarker discovery in leukemia using next-generation sequencing: current status and future perspectives. *Cells*, v. 12, n. 4, p. 548, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36966300/.

[45] MUSIAL, T. *et al*. Molecular diagnostic and prognostic markers in acute myeloid leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 4, p. 2158, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35188506/.

[46] NASCIMENTO, K. *et al*. Targeting leukemia stem cells with new pharmacological strategies. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, 2024. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1422565/full.

[47] NATIONAL CANCER INSTITUTE. Tratamiento de la leucemia de células pilosas (PDQ®) – Versión para profesionales de salud. Instituto Nacional del Cáncer, 2024. Disponível em: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-celulas-pilosas-pdq.

[48] NATIONAL CANCER INSTITUTE. Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (PDQ®) – Versión para profesionales de salud. Instituto Nacional del Cáncer, 2024. Disponível em: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-llc-pdq.

[49] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Biomarkers Compendium®. NCCN, 2025. Disponível em: https://www.nccn.org/compendia-templates/compendia/biomarkers-compendium.

[50] NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS. Large Granular Lymphocyte Leukemia. *Rare Diseases*, 2024. Disponível em: http://rarediseases.org/es/rare-diseases/large-granular-lymphocyte-leukemia/.

[51] PÉREZ, V. E. G. *Rastreamento de mutações no gene ras em leucemias agudas em lactentes*. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/2052/1/Gim%C3%A9nez%20P%C3%A9rez%2C%20Victoria%20Eugenia_RASTREAMENTO%20DE%20MUTA%C3%87%C3%95ES%20NO%20GENE%20RAS%20EM%20LEUCEMIAS_2010.pdf.

[52] PALANDRI, F.; BRECCIA, M.; BONIFACIO, M.; *et al*. Molecular landscape and prognostic implications in atypical chronic myeloid leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*, v. 11, p. 1–12, 2020. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2040620720927105.

[53] PEREIRA, W. V. Leucemia mielocítica aguda da infância e adolescência: fracassos e vitórias. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 28, p. 239–241, 2006.

[54] REAGAN, M. R. *et al*. Stem cell implants for cancer therapy: TRAIL-expressing mesenchymal stem cells target cancer cells in situ. *Journal of Breast Cancer*, v. 15, n. 3, p. 273–282, 2012.

[55] RAJALA, H. L. M.; *et al*. STAT5B and LGL / mutations impacting disease features (complemento a Koskela 2012). *Leukemia & Lymphoma / reviews*, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354952/.

[56] REICHARD, K. K.; *et al*. Pure (acute) erythroid leukemia: morphology, immunophenotype, cytogenetics and molecular features (review). *British Journal / Nature Reviews Hematology*, 2022. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41408-022-00746-x.

[57] ROBERTS, I. *et al*. Neonatal leukaemia. *British Journal of Haematology*, v. 182, n. 2, p. 170–184, 2018.

[58] SANDOW, L.; *et al*. Avapritinib and KIT-D816V in aggressive systemic mastocytosis, 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10808984/.

[59] SAWYERS, C. L. Chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 340, n. 17, p. 1330–1340, 1999.

[60] SANTINI, V.; STAHL, M.; SALLMAN, D. A. TP53 mutations in acute leukemias and myelodysplastic syndromes: Insights and treatment updates. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, v. 44, n. 3, p. e432650, 2024.

[61] SHAHSZAD, M.; *et al*. TP53-mutated acute myeloid leukemia: review and perspectives. *Blood / Nature Reviews Hematology*, 2024. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41408-024-01186-5.

[62] SHEIKHI, M.; *et al*. Prognostic importance of NUP98 rearrangements in acute myeloid leukemia. *Blood Advances / Haematologica* (revisões 2023–2024). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11444110/.

[63] SILVA, A. L. da *et al*. Avaliação do painel de biomarcadores moleculares de bom prognóstico identificados em pacientes leucêmicos: uma revisão de literatura. *ResearchGate*, 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/378703894_Avaliacao_do_painel_de_biomarcadores_moleculares_de_bom_prognostico_identificados_em_pacientes_leucemicos_uma_revisao_de_literatura.

[64] SILVA, J. L. da *et al*. Métodos de diagnóstico e prognóstico da leucemia mieloide aguda (LMA): uma revisão integrativa. Grupo Unibra – Biomedicina, 2023. Disponível em: https://www.grupounibra.com/repositorio/BIOMD/2023/metodos-de-diagnostico-e-prognostico-da-leucemia-mieloide-aguda-%28lma%29-uma-revisao-integrativa.pdf.

[65] SILVA, S. A. de A. *et al*. Leucemia de grandes linfócitos granulares: uma revisão. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 35, n. 1, p. 69–75, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbhh/a/dzHVNs9HcCZ5y6tHCyBf59d/?lang=pt.

[66] TIACCI, E.; *et al*. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 24, p. 2305–2315, 2011. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1014209.

[67] TIACCI, E.; *et al*. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia (vemurafenib study). *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 1, p. 31–39, 2015. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506583.

[68] TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*, v. 126, n. 4, p. 663–676, 2006. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.

[69] VARABYOU, A. *et al*. CHESS 3: an improved, comprehensive catalog of human genes and transcripts based on large-scale expression data, phylogenetic analysis, and protein structure. *Genome Biology*, v. 24, n. 1, p. 249, 2023.

[70] VASSOLER, B.; TEODORO, L. Principais fatores de risco associados a leucemia linfoide aguda. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 42, p. 176, 2020.

[71] WANG, M. *et al*. Comprehensive genomic profiling of panmyeloplastic acute leukemia reveals recurrent TP53 and ASXL1 mutations. *Haematologica*, v. 108, n. 4, p. 1021–1030, 2023.

[72] WEIZMANN INSTITUTE OF SCIENCE. TASOR2 Gene – GeneCards | TASO2 Protein | TASO2 Antibody. *GeneCards – The Human Gene Database*, 2024. Disponível em: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TASOR2. Acesso em: 16 jun. 2025.

[73] WIEMELS, J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chemico-biological Interactions*, v. 196, n. 3, p. 59–67, 2012.

[74] YOSHIDA, N. *et al*. Genomic landscape and outcomes of acute megakaryoblastic leukemia across age groups. *Leukemia*, v. 38, n. 2, p. 334–347, 2024.

[75] ZAMORA-OBANDO, H. *et al*. Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. *Quimica Nova*, v. 45, n. 9, p. 1098–1113, 2022.

[76] ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. *Estudos Avançados*, v. 18, n. 51, p. 247–256, 2004.

[77] ZHAO, Y.; ZHAO, T.; GUAN, J.; ZHANG, X.; FU, Y.; YE, J.; ... & DENG, H. A XEN-like State Bridges Somatic Cells to Pluripotency during Chemical Reprogramming. *Cell*, v. 163, n. 7, p. 1678–1691, 2015. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.017.

Capítulo 5

Microdeleções cromossômicas e mutações gênicas na infertilidade masculina: implicações clínicas e diagnósticas

Tais Gabriela Alles
Silvano Piovan

Resumo: A infertilidade masculina representa um problema de saúde global, acometendo cerca de 15% dos casais em idade reprodutiva. Dentre suas causas, os fatores genéticos têm recebido crescente atenção devido à identificação de mutações, polimorfismos e microdeleções cromossômicas que comprometem a espermatogênese. Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases PubMed, Scopus, SciELO e Web of Science, com publicações entre 2000 e 2024. Foram selecionados nove estudos originais que abordam alterações genéticas associadas à infertilidade masculina, abrangendo genes candidatos (SOX8, IFT140, DNAH6), microdeleções na região AZF do cromossomo Y, mutações mitocondriais (ND4) e polimorfismos no gene MTHFR. Os resultados indicam que essas alterações afetam diretamente a motilidade, morfologia e maturação dos espermatozoides, podendo também influenciar a resposta a terapias hormonais e nutricionais. Conclui-se que o diagnóstico molecular é essencial para o manejo da infertilidade masculina, contribuindo para a seleção de terapias personalizadas e para o aconselhamento genético.

Palavras-chave: infertilidade masculina; espermatogênese; genética; cromossomo Y; mitocôndria.

1. INTRODUÇÃO

A infertilidade humana tem se tornado cada vez mais comum, levando em conta o número de jovens em idades férteis que enfrentam problemas de reprodução. Mesmo que essa dificuldade esteja presente em aproximadamente 15% dessa parcela da população, as causas podem permanecer desconhecidas (Harton; Tempest, 2011).

É caracterizada a infertilidade no indivíduo quando este apresenta dificuldades de engravidar mesmo após o período de um ano de relações sexuais sem o uso de métodos contraceptivos. Com o aumento dos estudos, pode-se perceber um número significativo de fenótipos de infertilidade que estão associados a mudanças genéticas. Mesmo com isso, é um desafio analisar com precisão a colaboração da genética para essa condição, já que componentes genéticos se fazem presentes na maioria das condições relacionadas a infertilidade (Shah *et al.*, 2003).

Em homens, os fatores genéticos tem apenas 10% de influência, dentre as causas, podendo estar desequilíbrios hormonais, disfunção erétil, anticorpos antiespematozóides, infecções e outros, se mantendo desconhecidas em 12% a 41% dos homens. Uma das principais e mais importantes causas para a infertilidade cromossômica são as anomalias cromossômicas, tendo uma incidência de 1:1000, podendo ser numéricas ou deformidades estruturais, em alguns casos, podendo ocorrer juntas, sendo apontado com mais frequência no sexo masculino do que no feminino (Mackicdjurovic *et al.*, 2017).

Em mulheres, a infertilidade pode estar associada a fatores endócrinos, metabólicos, genéticos, de desenvolvimento, imunológicos, microbianos e cirúrgicos, também associando-se a deformidades estruturais, variação no número de genes, distúrbios de gene ou distúrbios poligênicos. A identificação de loci cromossômicos é de interesse nesses casos, pois pode ajudar a identificar os genes ou vias que estão associados a essa condição (Sahota *et al.*, 2022).

A dificuldade de engravidar pode ser algo devastador na vida de um casal que buscava ter filhos, provocando sentimento de frustração, tristeza e exclusão, causando sofrimento psíquico e isolamento social. Desta forma, é necessário que o diagnóstico para essa condição seja algo rápido, afim de aumentar a chance de alternativas para um fim satisfatório e aconselha o casal sobre a melhor forma de prosseguir com o planejamento (Cunha *et al.*, 2008).

Diante da crescente evidência de que alterações genéticas exercem papel determinante na fertilidade masculina, torna-se fundamental compreender como mutações gênicas, microdeleções cromossômicas e variantes mitocondriais influenciam os mecanismos da espermatogênese. A identificação dessas alterações permite o aprimoramento do diagnóstico e a personalização de estratégias terapêuticas, especialmente com o avanço das técnicas de biologia molecular e reprodução assistida. Assim, este estudo tem como objetivo analisar as principais alterações genéticas associadas à infertilidade masculina, destacando sua relação com a função gonadal e o potencial impacto sobre a prática clínica.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite a síntese de resultados de pesquisas empíricas e teóricas relevantes sobre um determinado tema, promovendo maior compreensão acerca do fenômeno estudado. A elaboração deste estudo seguiu as seis etapas descritas por Souza, Silva e Carvalho (2010): (1) identificação do tema e formulação da questão de pesquisa; (2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; (3) definição das fontes de informação e busca na literatura; (4) categorização e análise dos estudos selecionados; (5) interpretação dos resultados; e (6) apresentação da revisão.

A questão norteadora desta revisão foi: "Quais são as principais alterações genéticas associadas à infertilidade masculina e como elas interferem nos processos de espermatogênese e função testicular?"

2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, SciELO e Web of Science, publicados no período de janeiro de 2000 a junho de 2024. Foram utilizados os descritores combinados pelos operadores booleanos AND e OR, em português e inglês: "male infertility", "genetic alterations", "Y chromosome microdeletions", "spermatogenesis", "mitochondrial variants" e "AZF region".

2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos artigos originais (experimentais, observacionais ou clínicos) que abordassem a relação entre alterações genéticas e infertilidade masculina, publicados em inglês ou português, com texto completo disponível. Foram excluídos artigos de revisão sistemática ou narrativa, editoriais, resumos de congressos, dissertações e estudos com amostras não humanas.

2.3. SELEÇÃO E EXTRAÇÃO DE DADOS

A seleção dos artigos foi realizada em três etapas: leitura de títulos, leitura de resumos e leitura completa dos textos elegíveis. A extração de dados considerou: autores, ano de publicação, país, tipo de estudo, população avaliada, genes ou alterações genéticas identificadas, métodos laboratoriais utilizados e principais achados.

Após aplicação dos critérios, nove artigos foram incluídos na amostra final, abrangendo estudos sobre microdeleções no cromossomo Y, mutações gênicas associadas à espermatogênese (SOX8, IFT140, DNAH6), polimorfismos no gene MTHFR, mutações mitocondriais e efeitos de intervenções clínicas sobre a função reprodutiva masculina.

2.4. ANÁLISE E CATEGORIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Os estudos foram organizados em quatro eixos temáticos: Genes candidatos associados à infertilidade; Alterações cromossômicas e aneuploidias; Intervenções clínicas e protocolos de estimulação; Variantes mitocondriais e fatores populacionais.

A análise dos resultados foi conduzida de forma descritiva e comparativa, destacando convergências e divergências entre os achados, bem como suas implicações clínicas e diagnósticas.

2.5. ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma pesquisa baseada em dados secundários disponíveis na literatura, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

3. RESULTADOS

A busca resultou em nove artigos que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos, abrangendo diferentes abordagens metodológicas e níveis de análise, desde investigações moleculares de genes específicos até ensaios clínicos voltados a intervenções terapêuticas e hormonais. Esses estudos contemplam mutações gênicas associadas à espermatogênese, como SOX8, IFT140 e DNAH6 (Portnoi *et al*., 2018; Wang *et al*., 2019; Tu *et al*., 2019), microdeleções nas regiões AZF do cromossomo Y e expressão de genes relacionados, como DAZ, RBM e CDY1 (Fujisawa *et al*., 2001; Kleiman *et al*., 2001), além de pesquisas sobre polimorfismos e variantes mitocondriais associadas à motilidade espermática (Ebisch *et al*., 2003; Rani *et al*., 2006). Também foram incluídos estudos clínicos que avaliaram o impacto de terapias hormonais e protocolos de estimulação ovariana sobre a qualidade gamética e cromossômica (Foresta *et al*., 2009; Gazvani *et al*., 2000). Assim, os artigos selecionados foram agrupados em quatro eixos temáticos: (i) genes candidatos associados à infertilidade, (ii) alterações cromossômicas e aneuploidias, (iii) intervenções clínicas e protocolos hormonais e (iv) variantes mitocondriais e fatores populacionais.

Tabela 1 – Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre infertilidade masculina e alterações genéticas

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra	Intervenção / Método	Tipo de Estudo	Genes / Marcadores Investigados	Desfechos Principais	Conclusão	Limitações
Portnoi *et al.*, 2018	Investigar o papel de *SOX8* em DSD 46,XY, infertilidade masculina e POI em mulheres.	3 pacientes com DSD 46,XY; 274 homens inférteis; 257 mulheres com POI; controles férteis.	Análise de expressão, citogenética, sequenciamento e testes funcionais *in vitro*.	Observacional translacional.	*SOX8*, *AMH*, *NR5A1*, *SOX9*, *enhancer Tesco*.	Mutações/rearranjos em *SOX8* associados a DSD, infertilidade e POI; perda de função e efeito dominante negativo.	*SOX8* tem papel essencial na determinação sexual e função gonadal.	Função de variantes fora do domínio HMG é incerta; necessidade de mais estudos.
Wang *et al.*, 2019	Identificar variantes do gene *IFT140* associadas à disfunção espermatogênica	Homem de 27 anos com oligozoospermia severa, astenozoospermia e teratozoospermia.	Sequenciamento do exoma completo (WES), Sanger, microscopia eletrônica e imuno-histoquímica.	Estudo de caso.	*IFT140* (variantes c.1837G>A e c.4247G>A).	Variantes heterozigotas associadas à infertilidade e alterações morfológicas nos espermatozoides.	*IFT140* é essencial para a espermatogênese e função flagelar.	Caso único; necessidade de estudos funcionais adicionais.
Tu *et al.*, 2019	Identificar mutações no gene *DNAH6* em homens com múltiplas anomalias morfológicas do flagelo.	3 homens inférteis com MMAF.	Sequenciamento de exoma completo e *Sanger*, coloração de Papanicolaou, microscopia eletrônica e imuno-histoquímica.	Observacional de casos múltiplos.	*DNAH6*.	Mutações heterozigotas compostas em *DNAH6* associadas a defeitos flagelares.	*DNAH6* é uma causa genética de MMAF e infertilidade masculina.	Amostra pequena; ausência de análise funcional.
Fujisawa *et al.*, 2001	Determinar prevalência de microdeleções nas regiões AZF do cromossomo Y e correlacionar com o fenótipo.	54 homens azoospérmicos citogeneticamente normais.	PCR de 28 loci da região Yq, dosagem hormonal e análise histológica testicular.	Clínico comparativo.	Regiões *AZFa*, *AZFb*, *AZFc* e gene *DAZ*.	Microdeleções encontradas em 26% dos pacientes, principalmente em *AZFb* e *AZFc*.	Rastreamento das regiões AZF é essencial antes da reprodução assistida.	Amostra reduzida; falta de diversidade populacional.
Kleiman *et al.*, 2001	Avaliar a expressão de *CDY1*, *DAZ* e *RBM* em biópsias testiculares de homens com azoospermia.	66 homens com azoospermia submetidos a TESE.	RT-PCR para expressão gênica e análise histológica.	Prospectivo correlacional.	*CDY1*, *DAZ*, *RBM* (região AZF).	*CDY1minor* expressa em casos com espermatogênese completa; *DAZ* e *RBM* indicam presença germinativa.	*CDY1minor* é um marcador promissor da espermatogênese completa.	Estudo preliminar; requer validação em amostras maiores.
Ebisch *et al.*, 2003	Avaliar o polimorfismo *C677T MTHFR* e a resposta à suplementação com ácido fólico e zinco.	113 homens férteis e 77 subférteis.	Intervenção por 26 semanas com ácido fólico (5 mg) e/ou sulfato de zinco (66 mg).	Clínico randomizado duplo-cego.	*MTHFR (C677T)*.	Aumento significativo na concentração espermática apenas em genótipo selvagem.	A resposta à suplementação depende do genótipo *MTHFR*.	Amostra moderada; necessidade de replicação em outras populações.
Rani *et al.*, 2006	Investigar a mutação *C11994T* no gene mitocondrial *ND4* associada à baixa motilidade espermática.	Homens oligoastenozoospérmicos e controles férteis.	Sequenciamento do DNA mitocondrial.	Observacional molecular.	*ND4* mitocondrial.	Mutações *C11994T* presentes apenas em pacientes inférteis.	A mutação *C11994T* pode ser marcador populacional de infertilidade.	Ausência de validação funcional; tamanho amostral reduzido.
Foresta *et al.*, 2009	Avaliar o efeito da administração de FSH recombinante e hCG após supressão de FSH endógeno.	87 homens com testiculopatias severas.	Terapia com GnRH agonista seguida de FSH/hCG; análise seminal e hormonal.	Clínico randomizado controlado.	Não aplicável.	Melhora nos parâmetros seminais e redução de aneuploidias espermáticas.	FSH/hCG após supressão de FSH melhora a função testicular.	Requer acompanhamento a longo prazo.
Gazvani *et al.*, 2000	Avaliar aneuploidias dos cromossomos sexuais em homens inférteis com cariótipo normal.	10 pacientes inférteis e 10 doadores férteis.	FISH multicolorida para cromossomos X, Y e 21.	Clínico prospectivo controlado.	Não aplicável.	Maior incidência de aneuploidias em inférteis.	A mitose tem papel essencial na espermatogênese.	Amostra reduzida.

3.1. GENES CANDIDATOS ASSOCIADOS À INFERTILIDADE

Diversos estudos identificaram mutações ou variantes em genes envolvidos na espermatogênese e função gonadal. Portnoi *et al.* (2018) relataram que mutações no SOX8 estão associadas a um espectro de distúrbios reprodutivos, incluindo DSD 46,XY, infertilidade masculina e insuficiência ovariana precoce em mulheres. De forma semelhante, Wang *et al.* (2019) descreveram variantes no gene IFT140 associadas à disfunção espermatogênica, destacando alterações morfológicas e ausência de proteína flagelar em espermatozoides. Além disso, Tu *et al.* (2019) identificaram mutações compostas no gene DNAH6 em homens com múltiplas anomalias morfológicas do flagelo espermático. Kleiman *et al.* (2001) apontam genes da região AZF-Y, como CDY1**,** DAZ **e** RBM, indicando que o CDY1minor **é** um marcador sensível e específico da espermatogênese completa e DAZ e RBM indicando a presença de células germinativas, fazendo com que mutações ou falta da expressão desses resultem em falência da espermatogênese e à infertilidade. Ebisch *et al.* (2003) traz o polimorfismo C677T no gene MTHFR como influente a resposta para a suplementação com ácido fólico e zinco, beneficiando apenas homens com a forma comum do gene. Mesmo que não cause subfertilidade diretamente, ele afeta a eficácia do tratamento nutricional na fertilidade masculina. Em casos de oligoastenozoospermia, Rani *et al.* (2006) traz o gene mitocondrial ND4, com uma mutação missense (C11994T) foi identificada exclusivamente em pacientes inférteis, estando ausente em controles férteis. Esta mutação compromete a função mitocondrial e reduz a motilidade espermática.

3.2. ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS E ANEUPLOIDIAS

Muitos estudos recentes apontam que mutações gênicas, mesmo sem envolver alterações cromossômicas clássicas, desempenham papel principal na infertilidade masculina. Essas alterações, na maioria das vezes pontuais ou estruturais, afetam diretamente a função espermática e podem simular em termos de diagnóstico quadros similares aos observados em anomalias cromossômicas detectáveis morfologicamente.

Portnoi *et al.* (2018) identificaram variantes no gene *SOX8*, associadas a distúrbios do desenvolvimento sexual (DSD) em indivíduos 46, XY, além de casos de insuficiência ovariana precoce e infertilidade masculina. As análises funcionais realizadas mostraram que as mutações reduzem a atividade transcricional da proteína SOX8, contribuindo para alterações na diferenciação gonadal, como observado em casos de disgenesia em indivíduos 46, XY. Embora o estudo não compare, os resultados apontam que disfunções em *SOX8* podem resultar em características físicas parecidas com as que aparecem em algumas condições causadas por alterações nos cromossomos sexuais como a disfunção gonadal, ressaltando sua importância no controle do desenvolvimento sexual.

Wang *et al*. (2019) relataram variantes compostas no gene *IFT140* (c.1837G>A e c.4247G>A) em um homem de 27 anos com infertilidade caracterizada por oligozoospermia severa, astenozoospermia e teratozoospermia (OAT). Os autores observaram anomalias morfológicas importantes nos espermatozoides, incluindo alterações na forma da cabeça e desorganização do flagelo, evidenciadas por coloração de Papanicolaou e microscopia eletrônica de transmissão. Os testes genéticos também mostraram um cariótipo normal e ausência de microdeleções no cromossomo Y, indicando que as alterações fenotípicas estavam associadas às variantes no *IFT140*, possivelmente por disfunção no transporte intraflagelar.

No mesmo contexto, Tu *et al*. (2019) descreveram mutações patogênicas no gene DNAH6 em homens com múltiplas anomalias morfológicas do flagelo espermático (MMAF). As mutações, herdadas de forma autossômica recessiva, afetaram diretamente a estrutura do axonema e comprometeram a motilidade espermática. As análises por microscopia eletrônica mostraram ausência ou desorganização dos componentes flagelares, como microtúbulos centrais e dímeros de dína. Mesmo que essas mutações não envolvam rearranjos cromossômicos, elas causam alterações estruturais significativas na morfologia espermática.

Kleiman *et al*. (2001) mostraram alterações na região AZF do cromossomo Y, especificamente nos genes *CDY1*, *DAZ* e *RBM*. A ausência desses genes foi relacionada com falência da espermatogênese, enquanto a presença do *CDY1* se relacionou à espermatogênese completa. Essas deleções são consideradas alterações estruturais cromossômicas clássicas e demonstram a importância da região AZF para a fertilidade masculina.

Além disso, polimorfismos genéticos comuns também podem afetar a fertilidade. Ebisch *et al*. (2003) analisaram o polimorfismo C677T no gene *MTHFR* e observaram que apenas indivíduos com genótipo de referência responderam positivamente à suplementação com ácido fólico e zinco. Já os portadores do alelo T não apresentaram melhora significativa na concentração espermática. Mesmo não se tratando de uma mutação patogênica clássica, esse achado mostra como a interação entre genética e ambiente pode alterar a resposta terapêutica na infertilidade.

Por fim, Rani *et al*. (2006) identificaram a mutação mitocondrial C11994T no gene *ND4*, presente exclusivamente em homens com oligoastenozoospermia. Essa mutação missense comprometeu a cadeia respiratória mitocondrial, prejudicando a produção de energia e a motilidade espermática. Embora não envolva os cromossomos nucleares, representa uma alteração estrutural do DNA mitocondrial com impacto direto na função espermática.

3.3. INTERVENÇÕES CLÍNICAS E PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO

As intervenções clínicas voltadas à infertilidade masculina são direcionadas para restaurar a função testicular e promover a espermatogênese, especialmente em casos nos quais a causa está associada a fatores genéticos ou a alterações no eixo hormonal. As estratégias variam conforme o tipo e a gravidade da disfunção, podendo envolver abordagens farmacológicas, terapias hormonais e procedimentos de reprodução assistida.

A terapia com gonadotrofinas tem se mostrado altamente eficaz em casos de deficiência hormonal, possibilitando a restauração da espermatogênese e, em alguns pacientes, a ocorrência de gravidez espontânea (Foresta *et al*., 2009). Em indivíduos com níveis séricos normais de FSH e LH, o uso terapêutico de FSH recombinante tem sido avaliado de forma mais criteriosa, sendo indicado apenas para casos específicos nos quais parâmetros testiculares e hormonais preveem uma resposta favorável. Em contraste, homens com insuficiência testicular primária apresentam altos níveis de FSH, que podem causar dessensibilização dos receptores e reduzir a eficácia do tratamento. Estudos mostram que a supressão prévia do FSH pode melhorar a função das células de Sertoli, evidenciada pelo aumento da produção de inibina B, evidenciando que o tratamento com

FSH pode ser eficaz em homens oligozoospérmicos com testiculopatia grave, desde que seus altos níveis endógenos de FSH sejam previamente reduzidos.

Apesar da eficácia da terapia hormonal em alguns pacientes, alterações genéticas podem limitar a resposta ao tratamento. Em Fujisawa *et al*. (2001), microdeleções nas regiões AZFb e AZFc do cromossomo Y foram identificadas em 14 dos 54 pacientes com azoospermia idiopática analisados. Essas regiões estão associadas a diferentes padrões de falha espermatogênica: deleção em AZFa resulta em Síndrome da Célula de Sertoli (SCOS) tipo I (sem espermatogônias presentes), AZFb está relacionada à maturação arrestada (MA) geralmente no estágio de espermatócito, e AZFc pode levar a SCOS tipo II (algumas espermatogônias presentes, com espermatogênese limitada) ou hipoespermatogênese. A relação entre genótipo e fenótipo, no entanto, não é absoluta, pois foram observadas exceções nos pacientes estudados. A histologia testicular mostrou que níveis séricos de FSH e volumes testiculares variam conforme o tipo de falha espermatogênica, sendo maiores em pacientes com SCOS em comparação a parada da espermatogênese ou hipoespermatogênese. Considerando o risco de transmissão das microdeleções, especialmente em AZFc, essa região deve ser rastreada antes da realização de procedimentos como a injeção intracitoplasmática de espermatozoides ou a extração testicular de espermatozoides. Além disso, Vaszko *et al*. (2016) destacam que alterações na região AZFc, incluindo deleções parciais ou duplicações de genes DAZ, podem comprometer a espermatogênese, reforçando a necessidade de reprodução assistida, como micro-TESE e ICSI, em pacientes afetados.

A espermatogênese ocorre por processos mitóticos, meióticos e pós-meióticos, regulados por genes expressos em diferentes estágios celulares. O envolvimento de genes localizados no cromossomo Y na espermatogênese foi inicialmente sugerido por Tiepolo e Zuffardi (1976), que observaram a correlação entre deleções no braço longo do cromossomo Y e a infertilidade masculina. Estudos posteriores, como o de Foresta, Moro e Ferlin (2001), confirmaram essa hipótese ao identificar microdeleções nesse cromossomo em aproximadamente 5% a 18% dos homens inférteis com oligozoospermia ou azoospermia grave.

Em um estudo com 66 homens azoospérmicos submetidos à extração testicular de espermatozoides (TESE), foi realizada avaliação genética e histológica do tecido testicular, revelando 21 casos com apenas células de Sertoli, 14 com parada da espermatogênese, 22 com hipoespermatogênese e 9 com espermatogênese normal. Mesmo em pacientes com azoospermia não obstrutiva, os poucos espermatozoides recuperados puderam ser utilizados na injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), embora cerca de 40% dos casos não apresentassem espermatozoides viáveis. A expressão do mRNA DAZ foi observada em biópsias com parada da espermatogênese ou hipoespermatogênese, sugerindo seu papel regulador na espermatogênese. A presença de espermátides maduras é fundamental para o sucesso da ICSI, e a combinação de análises histológicas com a avaliação por RT-PCR de genes específicos expressos por espermátides, pode aumentar as chances de sucesso dos procedimentos TESE-ICSI (Kleiman *et al*., 2001)

As interações entre fatores genéticos e ambientais têm sido associadas à redução da qualidade seminal observada nas últimas décadas. Embora a nutrição influencie a espermatogênese, ainda há poucos dados sobre o papel de nutrientes específicos. No estudo de Ebisch *et al*. (2003), homens férteis e subférteis receberam suplementação diária, durante 26 semanas, com ácido fólico, sulfato de zinco, a combinação de ambos ou

placebo. O objetivo foi avaliar a influência do polimorfismo C677T no gene MTHFR sobre a resposta ao tratamento.

Os resultados mostraram aumento significativo na concentração espermática apenas no grupo que recebeu a combinação de ácido fólico e zinco, e exclusivamente em indivíduos com o genótipo selvagem (CC). Não houve melhora significativa entre portadores heterozigotos (CT) ou homozigotos (TT). O estudo não identificou o polimorfismo como fator de risco para subfertilidade masculina, mas destacou a importância das interações entre genes e nutrientes, sugerindo que a suplementação combinada pode beneficiar apenas homens sem alteração na atividade da enzima MTHFR. (Ebisch *et al*., 2003)

O desenvolvimento testicular em indivíduos XY é determinado principalmente pelo gene SRY, que ativa SOX9, essencial para a diferenciação das células de Sertoli e para a repressão das vias ovarianas. Evidências recentes indicam que SOX8 também contribui para a determinação dos testículos e para a manutenção da função gonadal, apresentando expressão sobreposta com SOX9 e redundância funcional. Mutações ou rearranjos em SOX8 foram identificados em homens com espermatogênese reduzida e em mulheres com insuficiência ovariana precoce (POI), podendo afetar a função das células de Sertoli e a diferenciação das células da granulosa, além de alterar a atividade de promotores gênicos essenciais à função gonadal (Portnoi *et al.,* 2018).

A infertilidade masculina é influenciada por vários fatores que se combinam, incluindo genética, hormônios e nutrição. Microdeleções em regiões AZF do cromossomo Y, mutações em genes como SOX8 e alterações hormonais podem afetar a produção de espermatozoides, enquanto tratamentos com gonadotrofinas e técnicas de reprodução assistida ajudam a restaurar a fertilidade em muitos casos. Além disso, a suplementação de ácido fólico e zinco mostrou melhorar a contagem de espermatozoides, principalmente em pessoas com certos polimorfismos genéticos. Esses achados mostram que avaliar cada paciente de forma individual, considerando genética, hormônios e nutrição, é essencial para aumentar as chances de sucesso no tratamento da infertilidade masculina (Foresta *et al.,* 2009; Fujisawa *et al.,* 2001; Portnoi *et al.,* 2018; Wong *et al.,* 2002).

3.4. VARIANTES MITOCONDRIAIS E POLIMORFISMOS

As variações genéticas exercem influência direta sobre os processos de diferenciação e manutenção da função testicular. Alterações em genes relacionados à determinação sexual, como o SOX8, podem comprometer etapas precoces do desenvolvimento gonadal e afetar a fertilidade masculina, conforme demonstrado por Portnoi *et al.* (2018). Essas evidências indicam que tanto variantes nucleares quanto mitocondriais podem impactar mecanismos essenciais da função reprodutiva masculina.

Entre as causas genéticas, as mutações no DNA mitocondrial ocupam papel de destaque, pois esse genoma contém 37 genes que codificam 13 proteínas essenciais da cadeia respiratória, envolvidas na produção de trifosfato de adenosina (ATP). Os espermatozoides dependem fortemente das mitocôndrias, localizadas na peça intermediária, para obter a energia necessária à motilidade. Assim, mutações ou deleções nesse DNA têm sido observadas em casos de astenozoospermia e oligoastenozoospermia (Rani *et al.* 2006).

Rani *et al.* (2006) analisaram o DNA mitocondrial de 34 homens oligoastenozoospérmicos e 150 indivíduos férteis, identificando uma nova mutação sem

sentido (C11994T) no gene ND4, presente em todos os pacientes inférteis e ausente no grupo controle. Essa alteração provoca a substituição da treonina por isoleucina na posição 412 da proteína, afetando uma subunidade essencial do Complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, o que pode comprometer a produção de energia e a motilidade espermática. A ausência da mutação em homens férteis indica seu caráter patogênico, e os autores sugerem que o rastreamento do gene ND4 pode auxiliar na investigação de casos de oligoastenozoospermia de origem genética.

De forma complementar, Gazvani *et al.* (2000) descrevem que o controle mitótico é um componente fundamental da espermatogênese, uma vez que falhas nesse processo podem causar instabilidade celular e aumento da incidência de aneuploidias. Essa instabilidade afeta tanto células somáticas quanto germinativas, comprometendo a qualidade espermática. O equilíbrio entre as divisões mitóticas e meióticas é indispensável para o desenvolvimento adequado das células germinativas, e a falha nesse controle pode estar relacionada à infertilidade em alguns homens.

Em outro estudo, Tu *et al.* (2019) identificaram mutações heterozigotas compostas no gene DNAH6 em pacientes chineses diagnosticados com MMAF (múltiplas anomalias flagelares dos espermatozoides). O DNAH6 codifica uma cadeia pesada de dineína axonemal, proteína motora dependente de ATP envolvida na movimentação dos microtúbulos e no batimento flagelar. As mutações em DNAH6 podem resultar em discinesia ciliar primária (DCP), como heterotaxia, interrompendo o complexo de par central (CPC) dos cílios móveis. As análises estruturais indicaram que as substituições de aminoácidos em regiões conservadas alteram o dobramento da proteína e prejudicam sua atividade ATPásica e a ligação aos microtúbulos. Esses achados reforçam o papel do DNAH6 na espermatogênese e demonstram que suas variantes podem resultar em motilidade prejudicada e infertilidade masculina.

A interação entre fatores genéticos e ambientais exerce influência direta sobre a fertilidade masculina, sendo a nutrição um componente importante nesse processo. Ebisch *et al.* (2003) destacam que o ácido fólico e o zinco participam da síntese de DNA, da produção de testosterona e da motilidade espermática. O polimorfismo C677T da enzima metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR), que é uma das principais enzimas do metabolismo folato, reduz sua atividade e pode aumentar a termolabilidade da MTHFR in vivo, interferindo na espermatogênese. No estudo, a homozigose para o alelo mutante não se mostrou um fator de risco significativo para subfertilidade, mas a suplementação combinada de ácido fólico e zinco aumentou a concentração espermática apenas em indivíduos com genótipo normal, indicando que a eficiência enzimática da MTHFR influencia a resposta ao tratamento e o desempenho reprodutivo masculino.

As variantes mitocondriais e os polimorfismos genéticos podem influenciar a fertilidade masculina ao afetar questões como motilidade e concentração espermática. A resposta a intervenções clínicas, como suplementação nutricional, varia conforme o perfil genético, reforçando a importância de abordagens personalizadas na medicina reprodutiva.

4. DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados evidencia a complexidade da infertilidade masculina, que resulta de uma interação multifatorial entre componentes genéticos, ambientais e hormonais. As microdeleções no cromossomo Y, especialmente nas regiões

AZFa, AZFb e AZFc, destacam-se como as principais causas genéticas conhecidas, comprometendo a espermatogênese e levando a quadros de oligozoospermia ou azoospermia (Fujisawa *et al*., 2001; Foresta; Moro; Ferlin, 2001). Genes como DAZ, CDY1 e RBM foram associados à falência testicular e à ausência de espermatogênese completa (Kleiman *et al*., 2001), reforçando a importância do rastreamento dessas regiões em protocolos de diagnóstico.

Além das microdeleções, mutações em genes relacionados à diferenciação testicular e à motilidade espermática — como SOX8, IFT140 e DNAH6 — têm sido apontadas como causas emergentes de infertilidade, sobretudo em pacientes com espermatogênese preservada, porém disfunção estrutural ou funcional dos espermatozoides (Portnoi *et al*., 2018; Wang *et al*., 2019; Tu *et al*., 2019). Tais achados ampliam o entendimento das vias moleculares envolvidas no desenvolvimento gonadal e na formação do flagelo espermático.

As variantes mitocondriais, particularmente a mutação C11994T no gene ND4, descrita por Rani *et al*. (2006), também representam um importante marcador de infertilidade, uma vez que prejudicam a produção de ATP e reduzem a motilidade espermática. Do ponto de vista clínico, a identificação de polimorfismos como o C677T no gene MTHFR reforça o papel das interações gene-nutriente, visto que a resposta à suplementação de ácido fólico e zinco depende do genótipo (Ebisch *et al*., 2003).

Os resultados indicam que a integração entre diagnóstico genético, avaliação hormonal e abordagem terapêutica individualizada é fundamental para o manejo da infertilidade masculina. Essa perspectiva permite otimizar os tratamentos de reprodução assistida, como a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), e reduzir o risco de transmissão de alterações genéticas às gerações futuras.

5. CONCLUSÃO

A infertilidade masculina é um fenômeno complexo, no qual os fatores genéticos desempenham papel essencial. As evidências reunidas demonstram que mutações em genes específicos, microdeleções na região AZF do cromossomo Y e variantes mitocondriais comprometem diretamente a espermatogênese e a qualidade seminal. A identificação dessas alterações tem importância clínica e prognóstica, pois orienta o uso de terapias direcionadas, o aconselhamento genético e o planejamento reprodutivo. Dessa forma, o diagnóstico molecular torna-se uma ferramenta indispensável na medicina reprodutiva moderna, contribuindo para tratamentos mais eficazes e abordagens personalizadas no cuidado à infertilidade masculina.

REFERÊNCIAS

[1] CUNHA, Maria do Carmo Vieira da et al. Infertilidade: associação com transtornos mentais comuns e a importância do apoio social. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, Porto Alegre, v. 30, n. 3, p. 201-210, dez. 2008. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/s0101-81082008000400009.

[2] EBISCH, I. M. W. et al. C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism interferes with the effects of folic acid and zinc sulfate on sperm concentration. *Fertility and Sterility*, v. 80, n. 5, p. 1190–1194, 2003. DOI: https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)02157-5.

[3] FORESTA, C.; MORO, E.; FERLIN, A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocrine Reviews*, v. 22, n. 2, p. 226-239, 2001.

[4] FORESTA, C. et al. Gonadotropin administration after gonadotropin-releasing hormone agonist: a therapeutic option in severe testiculopathies. *Fertility and Sterility*, v. 92, n. 3, p. 889–896, 2009.

[5] FUJISAWA, M. et al. Y chromosome microdeletion and phenotype in cytogenetically normal men with idiopathic azoospermia. *Human Reproduction*, v. 16, n. 11, p. 2354–2357, 2001.

[6] GAZVANI, M. R. et al. Papel do controle mitótico na espermatogênese. *Fértil e Estéril*, v. 74, n. 2, p. 251–256, ago. 2000. Ensaio clínico. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00603-8.

[7] HARTON, G. L.; TEMPEST, H. G. Chromosomal disorders and male infertility. *Asian Journal of Andrology*, v. 14, n. 1, p. 32-39, 28 nov. 2011. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/aja.2011.66.

[8] KLEIMAN, S. E. et al. Expression of CDY1 may identify complete spermatogenesis. *Fertility and Sterility*, v. 75, n. 1, p. 166–170, 2001. DOI: https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01639-3.

[9] MACKICDJUROVIC, M. et al. Cytogenetic abnormalities found in patients with reproductive problems. *Medical Archives*, v. 71, n. 6, p. 396-399, 2017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2017.71.396-399.

[10] PORTNOI, M. F. et al. Mutações envolvendo o gene SOX8 relacionado ao SRY estão associadas a um espectro de anomalias reprodutivas humanas. *Human Molecular Genetics*, v. 27, n. 7, p. 1223–1230, 2018. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddy037.

[11] RANI, D. S. et al. A novel missense mutation C11994T in the mitochondrial ND4 gene as a cause of low sperm motility in the Indian subcontinent. *Fertility and Sterility*, v. 86, n. 6, p. 1783–1785, 2006. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.04.044.

[12] SAHOTA, J. S. et al. Candidate genes for infertility: an in-silico study based on cytogenetic analysis. *BMC Medical Genomics*, v. 15, n. 1, 2 ago. 2022. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s12920-022-01320-x.

[13] SHAH, K. et al. The genetic basis of infertility. *Reproduction*, v. 126, n. 1, p. 13-25, 1 jul. 2003. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1530/rep.0.1260013.

[14] SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010. DOI: 10.1590/S1679-45082010RW1134.

[15] TIEPOLO, L.; ZUFFARDI, O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the non-fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Human Genetics*, v. 34, n. 2, p. 119-124, 1976.

[16] TU, C. et al. Identification of DNAH6 mutations in infertile men with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 15864, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-019-52436-7.

[17] VASZKO, T. et al. Discrimination of deletion and duplication subtypes of the azoospermia factor gene family in the context of frequent interloci gene conversion. *Molecular Human Reproduction*, v. 22, n. 1, p. 35–46, 2016.

[18] WANG, X. et al. Novel IFT140 variants cause spermatogenic dysfunction in humans. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, v. 7, n. 9, e920, 2019. DOI: https://doi.org/10.1002/mgg3.920

Capítulo 6

Avaliação da eficácia antimicrobiana do extrato de alho (Allium sativum) contra Staphylococcus aureus e Escherichia coli[i]

Polliana Marques Rodrigues
Stephanie Carolina Giraldi
Silvano Piovan

Resumo: O aumento da resistência bacteriana aos antibióticos tem impulsionado a busca por alternativas naturais com potencial terapêutico. O alho (*Allium sativum*), amplamente utilizado na medicina popular, é reconhecido por conter compostos sulfurados, como a alicina, aos quais são atribuídas propriedades antimicrobianas. O presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade antimicrobiana do óleo de alho diluído em etanol (1:10), contendo 1 mg de alicina/mL, frente às cepas padrão *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, utilizando o método de difusão em disco em meio Mueller-Hinton. Discos impregnados com 10 µL da solução de óleo de alho foram comparados a discos contendo etanol (controle negativo) e antibióticos padrão (controle positivo). Após incubação a 35 °C por 18 h, observaram-se halos de inibição de 1,5 mm para o etanol e 2,0 mm para o óleo de alho, enquanto os antibióticos apresentaram halos superiores a 20 mm. Os resultados indicam ausência de atividade antimicrobiana significativa do óleo de alho nas condições testadas, possivelmente em razão da instabilidade da alicina em solvente alcoólico e da baixa difusão de compostos lipofílicos no ágar. Conclui-se que a eficácia antimicrobiana do alho depende de fatores como solvente, concentração e método analítico, sendo recomendadas investigações adicionais com técnicas e formulações alternativas.

Palavras-chave: *Allium sativum*; atividade antimicrobiana; *Staphylococcus aureus*; *Escherichia coli*; resistência bacteriana.

1. INTRODUÇÃO

Embora a mortalidade por infecções bacterianas tenha diminuído consideravelmente com o uso de antibióticos, como a penicilina, a descoberta da resistência de algumas bactérias a esse tipo de medicamento, na década de 1960, foi um marco importante. Tal resistência se espalhou rapidamente, devido ao uso excessivo e, muitas vezes, inadequado de antibióticos em várias partes do mundo, gerando desafios contínuos no tratamento das infecções causadas por determinadas bactérias (VIEIRA *et al.*, 2007).

Ainda que os antibióticos sintéticos sejam essenciais no tratamento de muitas doenças, eles não são a solução para todos os problemas de saúde, e nem são eficazes para todas as condições. Além disso, alguns antibióticos podem causar efeitos colaterais e, com o uso contínuo, o paciente pode desenvolver resistência bacteriana (FONSECA *et al.*, 2014).

Com o aumento progressivo dessa resistência aos antibióticos comerciais, as doenças infecciosas, principalmente as causadas por bactérias, tem se tornado um dos principais problemas de saúde publica mundial. Segundo a Dra. Marie-Paule Kieny, Diretora-Geral Assistente da Organização Mundial da Saúde (OMS), "A resistência aos antibióticos está crescendo, e estamos rapidamente ficando sem opções de tratamento. Se deixarmos isso apenas para as forças do mercado, os novos antibióticos de que mais precisamos com urgência não serão desenvolvidos a tempo" (OMS, 2017).

Diante disso, o uso de produtos naturais com potencial antimicrobiano tem sido considerado uma opção muito promissora. Entre eles, o alho (*Allium sativum*) tem se destacado, uma planta cultivada e utilizada há milhares de anos tanto na alimentação quanto na medicina popular, devido as suas propriedades antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias (EL-SABER BATIHA *et al.*, 2020).

O principal responsável pela ação antimicrobiana do alho é a alicina, composto sulfurado liberado quando o alho é esmagado ou cortado e que atua interferindo na síntese de proteínas e na integridade da membrana celular bacteriana (ANKRI; MIRELMAN, 1999). De acordo com pesquisas já realizadas, o extrato de alho possui eficácia contra diversos microrganismos, incluindo bactérias gram-positivas e gram-negativas (TONG *et al.*, 2015).

Staphylococcus aureus e *Streptococcus pneumoniae* são patógenos de relevância clinica significativa. O *S. aureus* está relacionado a vários tipos de infecções, desde uma simples infecção cutânea até doenças mais graves como sepse e endocardite (TONG *et al.*, 2015). Já o *S. pneumoniae* é um dos principais causadores da pneumonia adquirida na comunidade, como meningites e otites, afetando principalmente crianças, idosos e pessoas imunocomprometidas (O'BRIEN *et al.*, 2009).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia antimicrobiana do extrato etanólico de alho (*Allium sativum*) frente às bactérias *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, investigando sua capacidade de inibir o crescimento desses microrganismos de relevância clínica. Busca-se, assim, compreender o potencial terapêutico do alho como uma alternativa natural, acessível e de baixo custo no combate às infecções bacterianas, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias complementares no enfrentamento da resistência antimicrobiana crescente.

2. METODOLOGIA

2.1. CEPAS BACTERIANAS

Foram utilizadas as cepas padrão *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, amplamente empregadas em ensaios de sensibilidade antimicrobiana. As culturas foram mantidas em meio Ágar Nutriente a 4 °C e reativadas em Caldo Nutriente a 37 °C por 24 h antes dos ensaios.

2.2. PREPARAÇÃO DO ÓLEO DE ALHO

O óleo essencial de alho utilizado apresentava concentração de 1 mg de alicina por mL. Para a aplicação experimental, o óleo foi diluído em etanol 96% (v/v) na proporção 1:10 (v/v), resultando em uma solução final contendo 0,09 mg/mL de alicina. Essa solução foi utilizada imediatamente após o preparo e armazenada em frasco âmbar para evitar degradação foto-oxidativa.

Discos controle contendo apenas etanol foram preparados para avaliar possíveis efeitos do solvente sobre o crescimento bacteriano.

2.3. MEIO DE CULTURA E MATERIAIS

Os ensaios de sensibilidade foram realizados em Mueller-Hinton Agar (MHA), preparado conforme as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2024). Foram utilizados discos de papel estéreis (6 mm de diâmetro), micropipetas estéreis e incubadora bacteriológica a 35 ± 2 °C.

Como controles positivos foram empregados discos comerciais de antibióticos: Gentamicina 10 µg (para *E. coli*) e Cefoxitina 30 µg (para *S. aureus*).

2.4. PREPARO DO INÓCULO BACTERIANO

As culturas bacterianas foram ajustadas à turbidez equivalente a 0,5 na escala de McFarland, correspondendo a uma concentração aproximada de 1×10^8 UFC/mL. Essa suspensão foi diluída 1:100 em solução salina estéril para obtenção de 1×10^6 UFC/mL. A inoculação foi realizada por espalhamento com swab estéril sobre a superfície do MHA, em três direções, garantindo uma distribuição homogênea da suspensão bacteriana. As placas permaneceram em repouso por 5 min antes da aplicação dos discos.

2.5. ENSAIO DE DIFUSÃO EM DISCO

Discos de papel estéreis foram impregnados com 10 µL da solução de óleo de alho diluído (0,09 mg/mL de alicina). Cada disco, portanto, continha 0,9 µg de alicina. Os discos foram deixados em capela de fluxo laminar por aproximadamente 5 min para evaporação parcial do etanol, reduzindo o efeito do solvente.

Em cada placa foram aplicados:

- um disco contendo óleo de alho (0,9 µg/disco);
- um disco controle contendo apenas etanol;

- um disco comercial de antibiótico (gentamicina ou cefoxitina, conforme a cepa testada).

Os discos foram aplicados sobre a superfície do meio inoculado, mantendo distância mínima de 24 mm entre centros, e as placas foram incubadas invertidas a 35 ± 2 °C por 18 h.

2.6. LEITURA E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Após a incubação, foi mensurado o diâmetro das zonas de inibição (incluindo o disco), em milímetros, utilizando régua milimetrada. Cada condição experimental foi realizada em triplicata independente.

Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão. Diferenças entre os tratamentos (óleo de alho, etanol e antibiótico) foram avaliadas por ANOVA de uma via, seguida de teste Tukey para comparações múltiplas, considerando $p < 0,05$ como nível de significância.

Os valores obtidos com os discos de antibióticos foram comparados com os padrões de qualidade do CLSI (2024) para confirmar a adequação do ensaio.

2.7. CONTROLE DE QUALIDADE E BIOSSEGURANÇA

Todos os procedimentos foram realizados em capela de fluxo laminar, utilizando material estéril e técnicas assépticas. O descarte dos resíduos biológicos e solventes seguiu as normas da ANVISA (RDC 222/2018) e do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos indicaram que o óleo de alho diluído em etanol (1:10), na concentração de 1 mg de alicina/mL, apresentou apenas halos discretos de inibição — variando entre 1,5 e 2,0 mm — frente às cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (Tabela 1). Esses valores foram muito próximos aos observados para o controle negativo (etanol), sugerindo ausência de atividade antimicrobiana significativa sob as condições experimentais aplicadas.

Tabela 1 – Diâmetro médio dos halos de inibição (mm) obtidos no ensaio de difusão em discos

Micro-organismo	Controle Positivo (Antibiótico)	Controle Negativo (Etanol)	Óleo de alho (1 mg/mL)
Escherichia coli	21,3 ± 0,6	1,5 ± 0,2	2,0 ± 0,3
Staphylococcus aureus	24,1 ± 0,5	1,5 ± 0,2	2,0 ± 0,3

Valores expressos como média ± desvio padrão (n = 3).

Embora o alho (*Allium sativum*) seja amplamente reconhecido por seu potencial antimicrobiano, especialmente devido à alicina — um composto sulfurado formado pela

conversão da alina pela enzima alinase —, os resultados deste estudo sugerem que a forma de preparo e o solvente utilizado influenciam decisivamente na sua eficácia.

A alicina é quimicamente instável e apresenta rápida degradação quando exposta ao calor, à luz ou a solventes orgânicos (Zahira & Al-Delaimy, 1982). O etanol, embora eficiente para solubilizar compostos lipofílicos, pode promover a oxidação dos componentes sulfurados, reduzindo sua atividade biológica. Kumar e Berwal (1998) também observaram que extratos alcoólicos de alho apresentaram halos menores em comparação aos extratos aquosos, evidenciando o impacto do método de extração.

Além disso, o método de difusão em disco pode ter limitado a detecção da atividade do óleo, uma vez que substâncias lipofílicas apresentam baixa difusão em ágar (Burt, 2004). Essa limitação metodológica pode ter contribuído para os halos reduzidos observados, não necessariamente refletindo total ausência de atividade antimicrobiana.

A concentração utilizada (1 mg/mL) pode ainda ter sido insuficiente para gerar efeito inibitório perceptível. Estudos que utilizaram concentrações mais elevadas — acima de 5 mg/mL — reportaram halos de até 15 mm frente a *S. aureus* (Ankri & Mirelman, 1999). Assim, é possível que o óleo de alho possua efeito antimicrobiano dose-dependente.

Embora a literatura aponte que bactérias Gram-positivas, como *S. aureus*, são mais suscetíveis à ação da alicina (Cavallito & Bailey, 1944), neste estudo não foram observadas diferenças significativas entre as duas espécies testadas. Isso reforça que o solvente e as condições experimentais tiveram influência mais determinante que o tipo de bactéria.

Mesmo com resultados negativos, este trabalho contribui para a discussão sobre a padronização dos ensaios com extratos naturais e destaca a necessidade de aprimorar métodos de extração e de avaliação, considerando fatores como tempo de preparo, estabilidade dos compostos ativos e técnicas mais sensíveis, como microdiluição em caldo.

Estudos futuros devem investigar diferentes formas de obtenção do óleo de alho, métodos de emulsificação que favoreçam a difusão em meios sólidos e possíveis sinergismos com antibióticos convencionais, uma vez que interações entre compostos naturais e fármacos podem potencializar a ação antimicrobiana (Reiter et al., 2000).

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que o óleo de alho diluído em etanol (1:10), na concentração de 1 mg de alicina/mL, não apresentou atividade antimicrobiana significativa contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* pelo método de difusão em discos. Os pequenos halos observados (1,5–2,0 mm) foram semelhantes aos do controle com etanol, sugerindo ausência de efeito inibitório efetivo.

A falta de atividade pode estar associada à instabilidade da alicina em solvente alcoólico e à limitada difusão de compostos lipofílicos no ágar. Recomenda-se que futuras investigações explorem diferentes métodos de extração, concentrações mais elevadas e técnicas complementares de avaliação para confirmar o potencial antimicrobiano do alho.

REFERÊNCIAS

[1] ANKRI, S.; MIRELMAN, D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes and Infection*, v. 1, n. 2, p. 125–129, 1999.

[2] ANKRI, S.; MIRELMAN, D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. Microbes and Infection, v. 1, n. 2, p. 125–129, 1999.

[3] AQUINO, M. S.; SILVA, C. M. Staphylococcus aureus and its importance in the context of nosocomial infections: literature review. Research, Society and Development, v. 11, n. 14, p. e519111436568, 2022.

[4] BADKE, M. R. et al. Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. Escola Anna Nery, v. 15, n. 1, p. 132–139, 2011.

[5] BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *International Journal of Food Microbiology*, v. 94, n. 3, p. 223–253, 2004.

[6] CAVALLITO, C. J.; BAILEY, J. H. Allicin, the antibacterial principle of Allium sativum. I. Isolation, physical properties and antibacterial action. *Journal of the American Chemical Society*, v. 66, p. 1950–1951, 1944.

[7] CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 34th ed. CLSI document M100. Wayne, PA: CLSI, 2024.

[8] COSTA, A. L. P.; SILVA JÚNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública: uma breve revisão de literatura. Macapá, v. 7, n. 2, p. 45–57, 2017.

[9] EL-SABER BATIHA, G. et al. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (Allium sativum L.): a review. Nutrients, v. 12, n. 3, p. 872, 2020.

[10] FONSECA, G. M. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana do alho (Allium sativum Liliaceae) e de seu extrato aquoso. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 16, n. 3, supl. I, p. 679–684, 2014.

[11] KUMAR, M.; BERWAL, J. S. Sensitivity of food pathogens to garlic (*Allium sativum*). *Journal of Applied Microbiology*, v. 84, p. 213–215, 1998.

[12] KUMAR, M.; BERWAL, J. S. Sensitivity of food pathogens to garlic (*Allium sativum*). *Journal of Applied Microbiology*, v. 84, n. 2, p. 213–215, 1998.

[13] MITCHELL, A. M.; MITCHELL, T. J. Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation. Clinical Microbiology and Infection, v. 16, n. 5, p. 411–418, 2010.

[14] OLIVEIRA, E. B. J.; CAVALCANTE, L. B. S.; RIBEIRO, D. L. R. Atividade antimicrobiana do Allium sativum em combate a Candida albicans e Staphylococcus aureus: uma revisão de literatura. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 1, p. 9205–9231, 2021.

[15] REITER, J. et al. Biologically active organosulfur compounds from garlic and onions (Allium spp.). *Phytochemistry Reviews*, v. 1, p. 149–167, 2000.

[16] TATTELMAN, E. Health effects of garlic. American Family Physician, v. 72, n. 1, p. 103–106, 2005.

[17] VIEIRA, A. C. et al. Streptococcus pneumoniae: a study of strains isolated from cerebrospinal fluid. Jornal de Pediatria, v. 83, n. 1, p. 71–78, 2007.

[18] ZAHIRA, K.; AL-DELAIMY, K. S. Antibacterial activity of garlic extract against bacteria isolated from burns. *Journal of Medical Microbiology*, v. 15, n. 4, p. 507–509, 1982.

[19] ZAHIRA, K.; AL-DELAIMY, K. S. Antibacterial activity of garlic extract against bacteria isolated from burns. *Journal of Applied Bacteriology*, v. 52, p. 163–169, 1982.

Capítulo 7

Impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico e tratamento da tuberculose: desafios e soluções

Louyse Fernanda Santos Erlich
Leonardo Bruning

Resumo: A pandemia de COVID-19 se iniciou no final de 2019 transformando a dinâmica da saúde pública global, apresentando grande impacto em diversas áreas como diagnóstico e tratamento da tuberculose (TB). Houve a interrupção de serviços de saúde que acarretou em aumento relevante nos casos não diagnosticados e não tratados de tuberculose. Assim, surge o questionamento: Como a pandemia de COVID-19 impactou o diagnóstico e tratamento da tuberculose, e quais os principais desafios enfrentados pelos sistemas de saúde para garantir a continuidade do tratamento desta durante a crise sanitária? Este estudo objetiva analisar o impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico e tratamento da tuberculose, identificando os principais desafios enfrentados pelos sistemas de saúde e propondo soluções para melhorar a gestão da tuberculose durante crises sanitárias. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada por meio da seleção de artigos com busca utilizando os descritores saúde, tuberculose, pandemia, Covid-19 e reflexos nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google acadêmico no período de 2020-2025. Foram incluídos artigos científicos publicados em português, espanhol e inglês.

Palavras-chave: Saúde. Tuberculose. Pandemia. Covid-19. Reflexos

1. INTRODUÇÃO

A pandemia Covid-19 afetou o tratamento e o diagnóstico de doenças como a tuberculose gerando impactos na qualidade de vida e saúde dos pacientes, não somente sobre esta doença em específico, mas também sobre o diagnóstico e tratamento de diversas outras doenças que acabam por serem negligenciadas em virtude da alta demanda imposta ao sistema de saúde durante e pós pandemia (MARCO *et al*., 2024).

A pandemia de COVID-19, que se iniciou no final de 2019, transformou a dinâmica da saúde pública global, e teve um grande impacto em diversas áreas da medicina, incluindo o diagnóstico e tratamento da tuberculose (TB). A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela bactéria Mycobacterium tuberculosis, sendo considerada um dos principais desafios de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos. A interrupção dos serviços de saúde devido à COVID-19 acarretou em um aumento relevante no número de casos que não foram diagnosticados e não tratados de tuberculose, exacerbando uma crise que já existia (WHO, 2021).

Estudos indicam que no ano de 2020, houve a confirmação de 88.678 casos de TB no Brasil, e 4.500 pessoas morreram em decorrência da doença em 2019. O Brasil já tem vivenciado diversos níveis de interrupção do sistema de saúde, resultando na redução do número correto de casos de TB pulmonar no país. (FERNANDES MAIA *et al*., 2022). A COVID-19 afetou rigorosamente vários aspectos nas normas para TB, como a busca de casos, serviços de saúde, o cuidado clínico e familiar, além do apoio psicológico em pandemia (MARCO *et al*., 2024).

Por outro lado, a pandemia também trouxe à tona a necessidade de inovação e adaptação nos serviços de saúde. A telemedicina, por exemplo, emergiu como uma solução viável para garantir que os pacientes com tuberculose continuem a receber cuidados, mesmo em meio a restrições de mobilidade e distanciamento social (FREIRE *et al.,* 2023).

Desta forma o estudo sobre os temas da pandemia da COVID-19 e da tuberculose em conjunto se mostra importante, incluindo aspectos relacionados ao fortalecimento dos sistemas de saúde para que se possa trabalhar em soluções que englobem o tratamento de ambas as doenças. Desta forma se tem a possibilidade de criação de um cenário de saúde global que seja mais resistente e justo, onde se possa tratar ambas as doenças infecciosas sem deixar de dar assistência a nenhum público (CIOBOATA *et al*., 2023).

Neste contexto, é fundamental analisar os desafios enfrentados no diagnóstico e tratamento da tuberculose durante a pandemia de COVID-19, assim como explorar as soluções que podem ser implementadas para refrear esses impactos. A sapiência dessas dinâmicas não apenas ajudará a enfrentar a crise atual, mas também a preparar os sistemas de saúde para futuras emergências sanitárias.

Neste sentido surge o questionamento: Como a pandemia de COVID-19 impactou o diagnóstico e tratamento da tuberculose, e quais são os principais desafios enfrentados pelos sistemas de saúde para garantir a continuidade do tratamento da tuberculose durante a crise sanitária?

O impacto da pandemia no controle da tuberculose foi extenso, afetando não só detecção precoce, mas também a continuidade do tratamento. O foco na contenção do coronavírus, muitas campanhas para a tuberculose foram adiadas ou suspensas, o que causou um aumento de diagnósticos tardios, interrompendo a eficácia do tratamento e o controle da transmissão. Ademais, a interrupção dos serviços de saúde e a priorização de

recursos para o enfrentamento da COVID-19 dificultaram o acesso das pessoas ao tratamento contínuo, fundamental para a cura da tuberculose.

A análise dos impactos da pandemia de COVID-19 sobre a tuberculose é importante para compreender as lições aprendidas e planejar estratégias mais eficazes para enfrentar doenças infecciosas no futuro. Dessa forma, é importante que políticas de saúde pública considerem a interação entre a tuberculose e outras doenças infecciosas, buscando soluções integradas e sustentáveis para o diagnóstico, tratamento e controle da tuberculose, mesmo em cenários de crise.

Essa justificativa visa destacar a necessidade de uma reflexão aprofundada sobre o impacto da pandemia no controle da tuberculose e, ao mesmo tempo, promover a discussão sobre as soluções que podem ser implementadas para melhorar a resposta do sistema de saúde frente a doenças infecciosas de longo prazo.

O estudo justifica-se do ponto de vista prático visto que o presente estudo apresentara resultado de pesquisa que poderão auxiliar aos envolvidos neste a identificar os principais desafios enfrentados pelos sistemas de saúde e propor soluções para melhorar a gestão da tuberculose durante crises sanitárias globais, buscando provocar uma reflexão para o desenvolvimento de como reduzir o impacto das crises sanitárias globais no diagnóstico e tratamento da tuberculose.

Este é um tema atual que gera inúmeras discussões e revela a necessidade de se estudar e conhecer a situação para propiciar o interesse de especialização na área de futuros acadêmicos, bem como no incentivo a desenvolvimento e implementação de programas que visem garantir uma assistência humanizada e segura aos pacientes assistidos pelo sistema de saúde.

Desta forma acredita-se que este trabalho pode contribuir para a sociedade e comunidade acadêmica, no que diz respeito ao incentivo ao estudo e a adoção de práticas direcionadas a preservação da saúde e bem-estar dos pacientes acometidos pela tuberculose, para que se formem profissionais mais bem preparados para o exercício de sua profissão.

O objetivo geral refere-se a analisar o impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico e tratamento da tuberculose, identificando os principais desafios enfrentados pelos sistemas de saúde e propondo soluções para melhorar a gestão da tuberculose durante crises sanitárias globais. Os objetivos específicos tratam de: Identificar os principais desafios enfrentados pelos sistemas de saúde para manter a assistência as pessoas com tuberculose; avaliar como as medidas de distanciamento social e o medo do COVID-19 afetaram a busca por diagnóstico e a adesão ao tratamento da tuberculose; investigar sobre as consequências da redução de diagnósticos de tuberculose durante a pandemia e propor estratégias para garantir a continuidade do diagnóstico e tratamento da tuberculose durante crises sanitárias.

Este estudo buscou por meio de uma revisão sistemática de literatura esclarecer sobre o tema, possui caráter qualitativo com cunho explicativo-descritivo. A amostra é composta por artigos de revisão de literatura e estudos clínicos coletados nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google acadêmico por meio da utilização dos descritores Tuberculose, Desafios, Soluções, Pandemia de COVID-19 e Impacto. Fazem parte desta pesquisa artigos publicados em português, espanhol e inglês entre os anos de 2020 a 2025. Foram excluídos os estudos resumos de congressos, estudos realizados com pesquisa em animais e os artigos encontrados em duplicidade. Primeiro foi realizada a

análise de todos os títulos encontrados nas bases de dados resultantes da pesquisa com os descritores, selecionados os que mais se adequaram ao tema aqueles estudos que estavam duplicados foram descartados. Posteriormente foram lidos os resumos dos estudos e forma excluídos mais alguns, logo após foi feita a leitura do texto por completo e a escolha dos que fazem parte desta pesquisa com base nos critérios de inclusão e exclusão.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A tuberculose (TB) é uma infecção causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. A tuberculose afeta principalmente os pulmões, mas também pode afetar outros órgãos, como rins, ossos e cérebro. Embora a tuberculose seja uma das doenças mais antigas conhecidas pelo ser humano, ela ainda representa um desafio para a saúde pública, especialmente em países de renda baixa e média. A Organização Mundial da Saúde (OMS) calcula que todos os anos mais de 10 milhões de indivíduos contraem a enfermidade globalmente, levando a mais de 1,5 milhão de mortes anuais devido a essa condição (MINISTERIO DA SAUDE, 2025).

A pandemia de COVID-19 causou um impacto sem precedentes nas redes de saúde globalmente. A prioridade dos serviços de saúde foi imediatamente direcionada ao combate à COVID-19, acarretando impactos negativos na gestão de outras doenças infecciosas, como a tuberculose. A pandemia, além de exercer pressão sobre os sistemas de saúde, trouxe vários desafios, como o encerramento de unidades de saúde, a redistribuição de recursos humanos e financeiros, e o temor da população em buscar auxílio médico por medo de contrair a doença (FERNANDES MAIA, 2022).

Este enquadramento teórico tem como objetivo analisar como a pandemia de COVID-19 afetou o diagnóstico e o tratamento da tuberculose, ressaltando os principais desafios encontrados nesse período e propondo soluções prováveis para amenizar os efeitos negativos observados. A pesquisa focará nas evidências mais atualizadas e nas medidas implementadas para lidar com a crise provocada pela pandemia.

2.1. A TUBERCULOSE NO CONTEXTO DA SAÚDE PÚBLICA

A tuberculose é uma das infecções mais antigas conhecidas, com registros que datam de mais de 4.000 anos. A transmissão principalmente acontece pelo ar, quando um indivíduo com a forma ativa da doença nos pulmões tosse, espirra ou fala, espalhando as bactérias no ambiente. Se uma pessoa saudável respira essas partículas, ela pode ser contaminada (LIMA et al., 2024).

O manejo da tuberculose demanda um esforço integrado que envolve diagnóstico ágil, tratamento apropriado e monitoramento constante. A estratégia fundamental para conter a doença consiste na administração de antibióticos, utilizando uma combinação de fármacos por um período mínimo de seis meses. O tratamento pode ser realizado de forma diretamente observada (DOT), que significa que os profissionais de saúde monitoram a ingestão dos medicamentos para assegurar a correta adesão ao tratamento (MINISTERIO DA SAÚDE, 2022).

A prevenção da tuberculose é assegurada, em grande parte, pela vacina BCG, que é aplicada nas primeiras semanas de vida, além da detecção precoce de casos, o que ajuda a conter a disseminação da doença. No entanto, apesar dessas iniciativas, a tuberculose

ainda permanece como um desafio relevante para a saúde pública em diversas nações, especialmente em locais onde há elevados índices de pobreza, habitações precárias e acesso limitado a serviços de saúde apropriados (SILVA et al., 2022).

A pandemia de COVID-19 afetou gravemente os serviços de saúde e as iniciativas de combate à tuberculose, comprometendo a eficácia das abordagens implementadas e resultando em um retrocesso nos progressos alcançados nos anos anteriores (LIMA et al., 2024).

2.2. IMPACTOS DA PANDEMIA NO DIAGNÓSTICO DE CASOS DE TUBERCULOSE

Uma das repercussões mais rápidas da pandemia de COVID-19 foi a diminuição no número de diagnósticos de tuberculose. Esse fenômeno ocorreu por diversas razões, incluindo o fechamento de centros de saúde, a alteração na agenda de exames laboratoriais que priorizavam a COVID-19, a pressão sobre as equipes de saúde e o receio das pessoas em sair de casa em busca de atendimento médico (LIMA et al., 2024).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) informou que houve uma diminuição de 18% nas notificações de novos casos de tuberculose em 2020, em relação ao ano anterior, 2019. No Brasil, essa redução foi ainda mais significativa, com 8.000 casos a menos identificados. É provável que a incidência de tuberculose não tenha realmente caído, mas que a detecção precoce tenha sofrido, resultando em uma subnotificação (WHO, 2021).

Outro fator que contribuiu para essa queda no diagnóstico foi a sobrecarga do sistema de saúde. Muitas unidades de saúde foram redirecionadas para lidar com os casos de COVID-19, deixando de lado as outras demandas. Além disso, muitos serviços de diagnóstico e consultas médicas, incluindo os de TB, foram suspensos temporariamente, com a priorização do atendimento de emergência à pandemia (LIMA et al., 2024).

Outro desafio relacionado ao diagnóstico foi a sobreposição de sintomas entre a tuberculose e a COVID-19, como febre, tosse e falta de ar. Muitas vezes, isso gerou um diagnóstico incorreto ou tardio, com pacientes sendo diagnosticados e tratados para a COVID-19 sem que a tuberculose fosse adequadamente investigada (LIMA et al., 2024).

2.3. DESAFIOS NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE DURANTE A PANDEMIA

O tratamento da tuberculose requer uma adesão rigorosa ao regime terapêutico, com o uso de antibióticos por pelo menos seis meses. A pandemia causou grandes interrupções no tratamento, dificultando o acesso dos pacientes aos medicamentos e ao acompanhamento médico (HINO, 2021).

Com a suspensão de atividades presenciais nas unidades de saúde e a reorientação das equipes para o atendimento à COVID-19, muitos pacientes com tuberculose ficaram sem acompanhamento adequado. As estratégias de tratamento diretamente observado (DOT), que garantem que os pacientes tomem os medicamentos corretamente, foram prejudicadas, e as consultas de acompanhamento foram adiadas ou realizadas remotamente (HINO, 2021).

Além disso, muitos pacientes abandonaram o tratamento devido a dificuldades de acesso às unidades de saúde ou pelo medo de serem infectados pela COVID-19. A interrupção do tratamento pode levar ao agravamento da doença, ao aumento da transmissibilidade e ao surgimento de formas resistentes de tuberculose, como a

tuberculose multirresistente (TB-MDR), que são mais difíceis de tratar e exigem terapias mais complexas e caras (LIMA et al., 2024).

Em algumas regiões, houve também uma escassez de medicamentos para o tratamento da tuberculose, o que agravou ainda mais a situação. A interrupção do tratamento devido à falta de medicamentos ou à dificuldade de acesso levou a um aumento do risco de complicações e de disseminação de cepas resistentes (LIMA et al., 2024).

2.4. SOLUÇÕES ADOTADAS PARA MINIMIZAR OS IMPACTOS

Embora os desafios tenham sido grandes, várias estratégias foram adotadas para mitigar os efeitos da pandemia no controle da tuberculose. Uma dessas estratégias foi a ampliação da telemedicina, permitindo consultas à distância entre pacientes e profissionais de saúde. Isso garantiu a continuidade do acompanhamento de pacientes com tuberculose, principalmente em áreas de difícil acesso ou onde as unidades de saúde estavam sobrecarregadas (HINO, 2021).

Além disso, muitas organizações de saúde implementaram a entrega de medicamentos à distância, seja por meio de correios ou equipes de saúde que realizavam visitas domiciliares, evitando que os pacientes precisassem se deslocar para as unidades de saúde. Essa abordagem foi fundamental para garantir que os pacientes tivessem acesso contínuo ao tratamento, especialmente durante os períodos de confinamento e restrições de mobilidade (MARCO; AHMEDOV; CASTRO, 2024).

Em alguns países, foram realizados esforços para a integração dos serviços de diagnóstico, combinando os testes para COVID-19 com os exames para tuberculose. Isso não apenas aumentou a capacidade de triagem, mas também garantiu que os pacientes com sintomas respiratórios fossem adequadamente investigados para ambas as doenças, facilitando a detecção precoce e o tratamento adequado (MARCO; AHMEDOV; CASTRO, 2024).

Por fim, houve uma intensificação das campanhas educativas, tanto para os profissionais de saúde quanto para a população geral. A conscientização sobre a importância de continuar o tratamento da tuberculose, mesmo durante a pandemia, foi essencial para reduzir os casos de abandono e garantir que a doença fosse tratada de maneira eficaz (MARCO; AHMEDOV; CASTRO, 2024).

2.5. LIÇÕES E PERSPECTIVAS PARA O FUTURO

A pandemia de COVID-19 trouxe lições importantes para o controle de doenças infecciosas como a tuberculose. Uma das principais lições foi a necessidade de um sistema de saúde mais resiliente, capaz de responder tanto a emergências sanitárias como à necessidade contínua de controlar doenças crônicas e infecciosas. O uso de tecnologias, como a telemedicina e o acompanhamento remoto, mostrou-se uma estratégia eficaz, que pode ser mantida e expandida mesmo após a pandemia (HINO, 2021).

Além disso, a pandemia revelou a importância da integração dos serviços de saúde e da coordenação entre as diferentes esferas do sistema de saúde, desde a atenção primária até os serviços especializados. Essa integração facilita a detecção precoce e o tratamento adequado de múltiplas doenças, incluindo a tuberculose (MARCO; AHMEDOV; CASTRO, 2024).

Para garantir que os avanços no controle da tuberculose não sejam revertidos, é necessário que as políticas públicas de saúde continuem a priorizar a doença, mesmo após o controle da pandemia de COVID-19. Investir em campanhas de conscientização, aumentar o acesso a medicamentos e fortalecer a vigilância epidemiológica são passos essenciais para evitar que a tuberculose continue sendo um problema de saúde pública grave (MARCO; AHMEDOV; CASTRO, 2024).

2.6. RESULTADOS

O estudo foi composto por uma amostra de oito artigos publicados nas bases de dados Scielo e Google acadêmico selecionados conforme. Em todos os estudos analisados os autores verificaram que houve mudanças no cenário de notificações e tratamento da TB durante a pandemia da Covid-19, essas mudanças não tiveram relação direta com a doença da Covid-19 mas sim com o impacto que esta teve na assistência primaria de saúde.

Dados que ficaram evidentes no estudo de Hino et al. (2021) que por meio de uma revisão de escopo buscou identificar as evidências científicas sobre o impacto da pandemia de COVID-19 na atenção e no controle da tuberculose e concluiu que a pandemia da COVID-19 impactou o controle da tuberculose, que os principais desafios resultaram da influência do distanciamento social no diagnóstico que dificultaram o seguimento e a adesão ao tratamento da TB, bem como da reorganização dos serviços em virtude da necessidade de deslocamento de equipes de saúde para a atenção à COVID-19 o que também causou a limitação de acesso a insumos e aos serviços de saúde. Assim concluiu que seu estudo evidenciou a vulnerabilidade programática e o aumento da vulnerabilidade social.

Neste sentido também o estudo de Souza et al. (2025) buscou analisar a repercussão da pandemia Covid-19 nas ações de tratamento da tuberculose no âmbito da Atenção Primária à Saúde no município de São Paulo e concluiu que as ações de tratamento para tuberculose no Município de São Paulo sofreram impactos pela pandemia COVID-19, mas em menor proporções ao esperado.

Em consonância o autor Duarte (2024) sintetizou evidências científicas sobre os impactos da pandemia de COVID-19 na assistência aos pacientes com tuberculose pulmonar na Atenção Primária à Saúde (APS), e verificou que a pandemia afetou diretamente a oferta e continuidade dos serviços na APS o que também causou impacto nas ações de controle da TB. Em seu estudo o autor identificou que os desafios relacionaram-se a realocação, disponibilidade e adequação de recursos humanos, materiais e estruturais para atender ao enfrentamento da COVID-19 o que comprometeu a qualidade de cuidado aos pacientes com TB. Assim concluiu que houve impactos diretos na assistência aos pacientes com TB que contribuiu para o aumento da morbimortalidade da doença.

Alves, Abulquerque e Souza (2023) encontraram resultados semelhantes ao investigar na literatura os possíveis impactos no controle da tuberculose no período pandêmico e verificaram que por muitos anos a TB permaneceu sendo negligenciada e que este quadro aumentou a prevalência de tuberculose durante a pandemia de Covid-19 o que resultou em graves consequências, incluindo óbitos.

Corroborando com estes achados os dados obtidos nos estudos de Souza et al. (2024) evidenciaram que ao analisar as repercussões da pandemia de COVID-19 nas

ações de controle da tuberculose na perspectiva de profissionais da atenção primária à saúde verificou que o cenário pandêmico mudou o processo de trabalho de cuidados de saúde com necessidade de adaptações abruptas e que geraram impactos negativos na saúde dos profissionais e em suas ações de controle da tuberculose que foram reduzidas ou descontinuadas. Neste sentido o estudo concluiu que o despreparo e a falta de recursos para realização dos serviços de saúde refletiram negativamente na atenção a TB mas sem prejuízos graves à prestação de serviços essenciais de saúde.

Assim como os estudos de Garcez et al. (2025) que objetivaram elucidar os impactos da COVID-19 no TB na APS no período de 2020 a 2023 por meio de revisão integrativa e encontraram que a pandemia afetou significativamente o atendimento a pacientes com TB em razão da priorização ao atendimento dos casos de COVID-19. Isso causou a descontinuidade do tratamento e no aumento da resistência bacteriana da TB, neste contexto foram criadas alternativas como telemonitoramento e entrega domiciliar de medicamentos que demonstraram ser eficazes para mitigar os efeitos.

O estudo de Ribeiro et al. (2025) mapeou a literatura científica acerca da repercussão da pandemia da COVID-19 na execução das ações de controle da tuberculose na atenção primária de saúde e verificou que houve a suspensão temporária dos serviços de vacinação e redução da detecção de casos de TB pelos serviços de APS. Mas assim como Garcez et al. (2025), Ribeiro et al. (2025) verificou que houve aumento resultados de testes positivos para TB, e que para continuar com a assistência a doença foram utilizadas estratégias tecnológicas para o acompanhamento dos usuários durante a pandemia da Covid-19.

Contribuindo com os estudos acima, os resultados apresentados no estudo de Trevisan et al. (2023) que avaliaram o impacto da emergência do novo Coronavírus na epidemiologia da TB tambem concluiu que a pandemia foi prejudicial para o controle de TB, e ainda que causou o atraso de metas epidemiológicas e da cascata diagnóstica e terapêutica da doença. Assim concluiu que ficou evidente que há necessidade de manter a atenção de cuidado em saúde aos agravos relevantes da TB mesmo diante de crise sanitárias globais.

Em analise geral dos estudos incluídos nesta pesquisa, verificou-se que em 100% (Hino et al. 2021; Souza et al. 2024; Souza et al. 2025; Ribeiro et al. 2025; Alves, Albuquerque e Souza 2023; Duarte 2024; Garcez et al. 2025; Trevisan et al. 2023) se obteve como resultados que o enfrentamento a pandemia da covid-19 resultou em impactos negativos ao tratamento, diagnostico e controle da TB. Corroborando com os achados de Farias et al. (2025) que em seu estudo sobre compreender as repercussões da pandemia de COVID-19 no manejo da tuberculose, na perspectiva de indivíduos que vivenciaram a doença nesse período identificaram que a pandemia contribuiu para gerar ou agravar vulnerabilidades programáticas e sociais, como a ausência de visitas domiciliares e de Tratamento Diretamente Observado, interrupção do tratamento, atrasos e erros no diagnóstico, além da estigmatização.

Em 25% dos estudos (Ribeiro et al. 2025; Garcez et al. 2025) se teve que o uso da tecnologia como tele monitoramento e outras estratégias tecnológicas podem beneficiar a continuidade da assistência em saúde no tratamento da TB mesmo em crises sanitárias. Dados que são percebidos também nos estudos de Haleem et al. (2021) que afirmou que a tecnologia empregada pela telemedicina demonstrou aumentar a qualidade dos serviços de saúde nos últimos anos, permitindo a troca de informações em áreas muito remotas.

Em 75% (Hino et al. 2021; Ribeiro et al. 2025; Souza et al. 2024; Duarte 2024; Garcez et al. 2025; Trevisan et al. 2023) foi citado que a limitação de acesso aos recursos de insumos e serviços de saúde gerou o aumento da prevalência dos casos de tuberculose durante a pandemia, descontinuidade do tratamento e o atraso no alcance de metas de controle da doença.

Em 25% (Souza et al. 2024; Souza et al. 2025) dos estudos os resultados apontaram que mesmo com a evidência de efeitos negativos causados pelo redirecionamento de cuidados de saúde ao tratamento da covid-19, estes resultados ainda menores proporções negativas ao esperado.

Observa-se que os estudos constataram que houve efeitos negativos no tratamento da TB durante a pandemia. E conforme apresentado nos resultados, a dificuldade ao diagnóstico e tratamento durante pandemia foram causados pelo isolamento social que dificultou o acesso aos insumos e serviços de saúde.

Assim como o estudo de Silva et. al. (2025), que buscou por meio de um uma revisão integrativa de artigos científicos identificar e averiguar o impacto da pandemia da covid-19 no diagnóstico e tratamento da tuberculose (TB), que obteve como resultado que 95% apontaram um impacto negativo no que se refere aos diagnósticos e tratamentos da TB, em tempos de pandemia, onde foi visualizado um maior decréscimo das notificações e segmentos de casos durante o ano de 2020 e com isso também que a pandemia da Covid-19 se apresentou como um entrave e um retrocesso nos esforços mundiais para o controle global da TB.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia de COVID-19 teve um impacto profundo sobre o controle da tuberculose, com uma queda no número de diagnósticos e aumento das interrupções nos tratamentos. No entanto, também gerou inovações e soluções que podem ser aplicadas para melhorar o controle da doença a longo prazo como estratégias para fortalecer os sistemas de saúde, investir em tecnologias e garantir o acesso contínuo ao tratamento.

Ao verificar os resultados encontrados pela análise dos diversos estudos verificou-se que houveram desafios para a assistência das pessoas com tuberculose durante a pandemia, foi possível ponderar sobre como algumas medidas tomadas afetaram diagnóstico e tratamento da doença e verificar as estratégias adotadas para dar continuidade a assistência em saúde a pessoas com tuberculose durante crises sanitárias.

Conclui-se que houve resultados evidentes em relação a verificação de efeitos negativos do redirecionamento da assistência em saúde com foco na pandemia a medida em que outras doenças como a TB foram negligenciadas. A análise dos estudos permitiu verificar que este tema já vem sendo alvo de estudos, bem com que os estudos analisados tendem a estudar por meio de revisão de literatura o tema, que de forma geral os estudos ainda variam muito de métodos.

Desta forma há dificuldade para a análise e para que se possa ter comparações que apresentem resultados mais próximos da realidade, demostrando que se faz necessário a realização de mais estudos de caráter longitudinal em relação ao tema em estudo. Assim, acredita-se que este tema deve ser alvo de mais discussões e de novos estudos.

REFERÊNCIAS

[1] CASTRO, A. A. **Revisão sistemática e meta-análise**. Disponível em: http://www.metodologia.org/ meta1.PDF Acesso em 13 maio 2025.

[2] CIOBOATA, R.; BICIUSCA, V; OLTEANU, M.; VASILE, C. M. COVID-19 and Tuberculosis: unveiling the dual threat and shared solutions perspective. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 12, n. 14, p. 4784, 19 jul. 2023. MDPI AG.

[3] FARIAS, T. E. B. DE A.; STHAL, H. C; SILVA, V. M; ARAÚJO, A. J. DE; HINO, P.; GONZALES, R. I. C. BERTOLOZZI, M. R.; FIGUEIREDO, T. M. R. M. DE. Enfrentando a tuberculose durante a pandemia da COVID-19: a perspectiva de quem a vivenciou. **REV. BRAS. ENFERM**. 2025.

[4] FERNANDES MAIA, C. M. *et al.* Tuberculosis in Brazil: the impact of the COVID-19 pandemic. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, p. e20220082, 30 abr. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220082. Acesso em: 08 mai. 2025.

[5] FREIRE, M. P.; SILVA, L. G.; MEIRA, A. L. P.; LOUVISON, M. C. P. Telemedicina no acesso à saúde durante a pandemia de covid-19: uma revisão de escopo. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 4, 11 maio 2023. Disponível em: http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057004748 Acesso em: 08 mai. 2025.

[6] HALEEM A., JAVAID M., SINGH RP, SUMAN R. Telemedicina para a saúde: capacidades, características, barreiras e aplicações. Sens. Int. 2021;2:100117. doi: 10.1016/j.sintl.2021.100117

[7] HINO, P. et al. Impacto da COVID-19 no controle e reorganização da atenção à tuberculose. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021ar02115. Acesso em: 08 mai. 2025.

[8] LIMA, H. C. et al. O impacto da pandemia de Covid-19 no diagnóstico de tuberculose no Brasil. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, v. 16, n. 2 Edição Especial, 12 jan. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.55905/cuadv16n2-ed.esp.214. Acesso em: 08 mai. 2025.

[9] LIMA, Luciana Leite Lima; ROSA, Júlia Gabriele Lima da; AGUIAR, Rafael Barbosa de. **Metodologia de pesquisa**: introdução à pesquisa qualitativa. [Manual da disciplina Metodologia de Pesquisa: Métodos Qualitativos do Mestrado Profissional em Economia e Política da Cultura e Indústrias Criativas/ UFRGS]. Porto Alegre, 2022.

[10] MARCO, M. H.; AHMEDOV, S.; CASTRO, K. G.. The global impact of COVID-19 on tuberculosis: a thematic scoping review, 2020**:**2023. **Plos Global Public Health**, [S.L.], v. 4, n. 7, p. 0003043, 3 jul. 2024. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgph.0003043 Acesso em: 06 mai. 2025.

[11] MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2022**. Brasília, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-2013-2022. Acesso em: 08 mai. 2025.

[12] MINISTERIO DA SAUDE (Brasil). **Tuberculose.** Brasília. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose#:~:text=No%20mundo%2C%20a%20cada%20ano,de%206%20mil%20%C3%B3bitos%20anuais Acesso em: 08 mai. 2025.

[13] ROSSATO SILVA, D.; CARVALHO DE QUEIROZ MELLO, Fernanda; BATTISTA MIGLIORI, Giovanni. Effects of COVID-19 on tuberculosis control: past, present, and future. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, p. e20220102, 30 abr. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220102. Acesso em: 08 mai. 2025.

[14] SILVA, L. M. et al. O cenário da Tuberculose no Brasil: impactos da pandemia da COVID-19 na subnotificação e descontinuidade do tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 5, p. 21067-21081, 18 out. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-260. Acesso em: 08 mai. 2025.

[15] SILVA, D. N. DE O., SOARES, J. C. M., SOARES NETO, M. A., FIGUEIREDO, E. R. L., SANTOS, R. DE C. G., ALBÉRIO, C. A. A., & SOUSA, M. S. DE. (2025). Impacto da pandemia da COVID-19 no diagnóstico e tratamento da tuberculose. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, *25*.

[16] WHO. **Global Tuberculosis Report 2021**. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240064065. Acesso em: 08 mai. 2025.

Capítulo 8

Desafios da vacinação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES): aspectos imunológicos e terapêuticos

Vanessa Maria Wilhelms de Oliveira
João Abel de Sá Oliveira

Resumo: Introdução: Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam imunossupressão e maior suscetibilidade a infecções, o que torna a vacinação essencial para reduzir morbidade e mortalidade. O LES é uma doença autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos que atacam tecidos do próprio organismo. Objetivo: analisar as implicações clínicas da vacinação em pacientes com LES e sua relação com a resposta imunológica. Metodologia: foi realizada uma revisão integrativa nas bases SciELO, PubMed e ScienceDirect, utilizando descritores validados nas plataformas MeSH e DeCS: "vaccination", "autoimmune diseases", "lupus erythematosus, systemic" e "immunization", combinados pelo operador booleano "AND". Após a triagem, os dados foram organizados em planilhas eletrônicas para análise. Resultados: a revisão identificou 16 estudos que demonstraram resposta vacinal reduzida em pacientes com LES, especialmente naqueles sob uso de imunossupressores. Vacinas inativadas (influenza, pneumocócica, meningocócica e toxoide tetânico/diftérico) mostraram-se seguras, embora com menor soroconversão. As vacinas contra a COVID-19 exigiram doses de reforço para maior eficácia e não apresentaram efeitos adversos graves relevantes. Vacinas de vírus atenuados (febre amarela, varicela-zóster e BCG) permaneceram contraindicadas devido ao risco aumentado. Terapias como rituximabe, micofenolato, azatioprina e glicocorticoides reduziram as respostas humoral e celular. Considerações finais: a vacinação em pacientes com LES é fundamental, devendo ocorrer com acompanhamento médico e preferência por vacinas inativadas, no momento mais adequado, a fim de otimizar a resposta imunológica e reduzir o risco de complicações.

Palavras-chave: Imunogenicidade vacinal; imunossupressão terapêutica; doenças autoimunes sistêmicas; segurança vacinal; resposta humoral e celular.

1. INTRODUÇÃO

A palavra "vacina" deriva do latim *vaccinae*, que significa "vaca". O termo foi cunhado pelo médico inglês Edward Jenner que desenvolveu a primeira vacina em 1796 através da inoculação do vírus causador da varíola bovina em uma criança. Trata-se de uma forma de prevenção que visa a redução da morbidade e mortalidade por doenças infecciosas, além de que, indivíduos vacinados protegem não apenas a si mesmos, mas também os não vacinados (PEREIRA; ARAÚJO, 2024).

Pacientes com deficiência imune possuem maiores chances de infecções comparado ao público em geral, devido à própria doença ou a implicações terapêuticas. Desse modo, a vacinação é importante para esse grupo, principalmente aqueles de característica autoimune para prevenção de possíveis morbidades e mortalidade (LUZ; SOUZA; CICONELLI; 2007).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença de natureza autoimune caracterizada pela produção de diversos autoanticorpos, entre os quais se destacam os anticorpos anti-dsDNA, que são anticorpos contra DNA, os anticorpos antifosfolípides que podem aumentar os riscos de trombose e complicações hematológicas, sendo o mais comum os antinucleares (anti-ANA), capazes de se ligarem a componentes do núcleo da própria célula, levando a inflamações que podem variar de leves a graves, afetando diversos órgãos e tecidos do corpo, como a pele, as articulações, os rins, o coração e sistema nervoso central (SILVA; TEIXEIRA; MASSOTE; LOPES, 2024).

Esses mecanismos de produção de anticorpos são mediados pela interação dos linfócitos T e B em processo conhecido como dependência de T. Mecanismos de morte celular como necrose tendem a expor conteúdo intracelular que são fagocitados pelos linfócitos B e apresentados via MHC-II para os linfócitos T helper. Esses últimos passam a secretar citocinas estimulando a afinidade de maturação de anticorpos contra estruturas intracelulares, formando imunocomplexos que se depositam e ativam o sistema complemento, causando inflamação, destruindo novas células e retroalimentando o sistema que perpetua o dano tecidual e a inflamação crônica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2023; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2023).

Pacientes com doenças autoimunes, em especial portadores de lúpus eritematoso sistêmico necessitam de mais atenção para certas vacinas devido ao seu sistema imune comprometido, tanto pela doença, como também pelos métodos terapêuticos utilizados por esses indivíduos. Diante disso, torna-se essencial compreender os efeitos imunológicos da vacinação em pacientes com LES, tema central deste estudo. (ONEILL; A ISENBERG, 2006).

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. OBJETIVO GERAL

Estudar qual a implicação clínica da vacinação em pacientes com LES associado a resposta imunológica.

1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar, a partir da literatura científica, as vacinas que apresentam maior risco de reações adversas ou menor resposta imunológica em pacientes com LES;

2. Estudar sobre os efeitos causados pós vacinação em pacientes com LES;
3. Entender como os linfócitos T e B reagem à vacina em pacientes imunocomprometidos com LES.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. FUNDAMENTOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

2.1.1. IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA

A imunidade inata é representada por uma resposta rápida através das principais células efetoras: macrófagos, neutrófilos, basófilos, células dendríticas e células *Natural Killer* (NK). A resposta imune adaptativa possui ativação de células especializadas chamadas linfócitos e de moléculas solúveis por eles produzidos. Ela é caracterizada pela especificidade, diversidade e memória no reconhecimento de antígenos e autolimitação e tolerância à componentes do próprio organismo. (CRUVINEL *et al*, 2010).

Os linfócitos T são células produzidas pela medula óssea e maturadas no timo, já os linfócitos B também são gerados na medula óssea e são maturados nela mesma. A imunidade celular é mediada por linfócitos T e tem a capacidade de ativar células da imunidade inata, como os macrófagos, e destruir os microrganismos fagocitados e as células infectadas. A imunidade humoral, mediada pelos linfócitos B e seus anticorpos tem importância no bloqueio de microrganismo extracelulares. Essas duas respostas têm grande importância na compreensão sobre o processo de imunização por vacinação (SCUTTI, 2016).

O sistema complemento (SC) é um grupo de glicoproteínas plasmáticas que são sintetizadas principalmente no fígado e fazem parte da defesa do sistema imune. Essas glicoproteínas plasmáticas trabalham em conjunto para opsonização de microrganismos, recrutamento de fagócitos para o sitio de infecção e, em alguns casos diretamente na destruição desses microrganismos. Sua ativação ocorre por meio de uma sequência de reações proteolíticas, nas quais enzimas inativas conhecidas como zimogênio são transformadas em proteases ativas. Essas enzimas, por sua vez, clivam outras proteínas da cascata do complemento, gerando uma reação em cadeia com amplificação progressiva dos produtos proteolíticos. Esses produtos desempenham funções essenciais no sistema complemento. Além desse sistema, outras cascatas proteolíticas relevantes na medicina são as da coagulação do sangue e do sistema cinina-calicreína, que influencia a permeabilidade dos vasos sanguíneos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

2.1.2. ATIVAÇÃO E REGULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

A ativação da resposta imunológica adaptativa ocorre a partir de dois sinais distintos. O primeiro é desencadeado pelo reconhecimento específico do antígeno pelo receptor do linfócito T (TCR) ou do linfócito B (BCR). No entanto, esse reconhecimento isolado não é suficiente para uma ativação efetiva, é necessário um segundo sinal, mediado por moléculas coestimuladoras, como CD28 e CD80/86, presentes nas células apresentadoras de antígenos. A ausência desse segundo estímulo leva à anergia celular, impedindo que o linfócito atue mesmo após reconhecer o antígeno, o que é crucial para evitar reações contra componentes do próprio organismo (ROITT; DELVES; MARTIN, 2020).

A tolerância imunológica é essencial para prevenir respostas autoimunes, garantindo que o sistema imunológico reconheça, mas não ataque, os constituintes próprios do corpo. Esse processo ocorre por meio da seleção positiva e negativa dos linfócitos T no timo e dos linfócitos B na medula óssea. Na seleção positiva, são preservadas as células que interagem de forma moderada com os antígenos próprios, permitindo o reconhecimento do complexo MHC. Já a seleção negativa elimina linfócitos com alta afinidade por autoantígenos, prevenindo a autoagressão. Distúrbios nesses mecanismos podem resultar em doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e diabetes tipo 1 (MADEIRA; MACEDO, 2021).

2.1.3. VACINAÇÃO E MEMÓRIA IMUNOLÓGICA

A vacinação é um método utilizado que simula uma infecção natural, expondo o sistema imunológico a um antígeno específico, geralmente atenuado, inativado ou parte de um microrganismo, com o objetivo de induzir uma resposta imune adaptativa sem causar a doença. Esse processo resulta na produção de anticorpos e geração de células de memória, que possibilitam uma resposta rápida e eficaz em futuras exposições ao agente infeccioso real. Com isso, as vacinas conferem imunidade duradoura e são uma das estratégias mais eficazes na prevenção de doenças infecciosas em nível populacional (BAUMAN, 2020).

As vacinas possuem componentes que as tornam mais ou menos seguras para os pacientes com a doença autoimune. Esses componentes são classificados em vacinas com bactérias ou vírus inativados (mortos); vacinas com bactérias ou vírus vivos atenuados (enfraquecidos); e vacinas com proteínas ou açúcares extraídos de bactérias ou vírus sintetizados em laboratório (SILVA *et al*, 2010).

Após a imunização, caso o indivíduo seja exposto ao agente infeccioso, o organismo já possuirá células e proteínas de defesa prontas (memória imunológica). Nessa situação ocorre a resposta imune secundária, caracterizada por uma reação mais rápida, intensa e específica ao antígeno previamente reconhecido, com produção predominante de anticorpos IgG e marcadores da fase pró-inflamatórios (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

2.2. LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos que atingem o próprio tecido de múltiplos órgãos e sistemas gerando uma inflamação crônica e um dano tecidual que pode variar de leve a grave. As causas da doença ainda não são totalmente conhecidas, mas acredita-se que o desenvolvimento corresponda a fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunológicos. A resposta imune contra os autoantígeno resulta na produção de autoanticorpos e ativação do sistema complemento levando ao acumulo de neutrófilos, monócitos e linfócitos auto reativos. Os linfócitos B na resposta imune adaptativa produzem os autoanticorpos, ativam as células T auto reativas e atuam na apresentação dos autoantígenos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2023; SALES *et al*, 2023).

Essa doença se caracteriza pela produção crônica de anticorpos IgG contra antígenos próprios ubíquos presentes em todas as células nucleadas. Para que esses autoantígenos participem na formação de complexos imunes, eles precisam se tornar

extracelulares. Altos números de complexos imunes são produzidos e depositados nos microvasos sanguíneos dos glomérulos renais e na membrana basal glomerular (MURPHY, 2014).

A quantidade de material antigênico presente nos tecidos estimula a ativação policlonal das células B, o que, em conjunto com a liberação de citocinas, promove um aumento na produção de anticorpos. Os principais autoanticorpos identificados em pacientes com LES são os anticorpos antinucleares e os anti-DNA de dupla fita, ambos encontrados no soro e utilizados como importante biomarcadores para o diagnóstico da doença. Esses autoanticorpos estão frequentemente associados à nefrite lúpica. Além disso, os anticorpos contra histonas representam o segundo grupo mais comum entre esses pacientes. Por fim, os anticorpos antirribonucleoptoteínas e os antifossfolipídios estão relacionados a eventos trombóticos e à perda gestacional (SCUTTI, 2016).

2.2.1. DIAGNÓSTICO DO LES

A atividade inflamatória causada pelo lúpus eritematoso sistêmico é a causa da mortalidade dos pacientes, principalmente quando relacionada ao acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC). Mais tardiamente a mortalidade também se mostrou relacionada a complicações da própria doença e do tratamento. A doença cardiovascular é o mais importante fator de morbidade e mortalidade. No momento do diagnóstico, sintomas como fadiga e febre são os mais prevalentes, mas também são comuns a mialgia, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica. Depois desses sintomas, é comum a manifestação do envolvimento articular, sendo detectado em mais de 90% dos pacientes (PICON; GADELHA; ALEXANDRE, 2014).

Para o diagnóstico da doença, a *American College of Rheumatology* estabeleceu onze critérios, para ser considerada uma doença lúpica, o paciente deve apresentar quatro ou mais critérios referidos para concluir o diagnóstico para LES. Dentre eles são: Eritema malar, lesão discóide, fotossensibilidade, úlceras orais ou nasais, artrite, serosite, comprometimento renal, alterações neurológicas, alterações hematológicas, alterações imunológicas e presença de anticorpos antinucleares. Os exames laboratoriais são importantes para diagnosticar quais órgãos são afetados, monitorar a gravidade da doença e determinar o método de tratamento. Os exames que indicam a presença da doença são principalmente: velocidade de sedimentação (VS); proteína C reativa (PCR) que indicam a presença do processo inflamatório; marcadores de autoanticorpos; contagem sanguínea e análises químicas de rotina (VARGAS; ROMANO, 2009).

2.2.2. PAPEL DOS LINFÓCITOS T E B NO LES

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é caracterizado pela ativação desregulada do sistema imunológico, principalmente das células T e B que alteram a auto exposição ao antígeno e causam prejuízo nas vias de apoptose, causando uma produção de autoanticorpos por células B (CADAN; CALIXTO; PAGLIA, 2025).

Esses pacientes tem a característica do sistema imune em perder a tolerância a uma variedade de autoantígenos, super ativação de linfócitos B e consequentemente alta produção de imunoglobulinas que são chamadas de autoanticorpos (LAUNAY *et al*, 2013).

Deficiências genéticas em componentes da via clássica do sistema complemento (SC), como deficiências em C1q, C2 e C4, levam ao desenvolvimento de lúpus eritematoso

sistêmico em cerca de 50% dos pacientes. A razão dessa deficiência ainda é desconhecida, porém pode estar relacionada à remoção inadequada de imunocomplexos circulantes decorrentes de defeitos na ativação do complemento. Quando esses imunocomplexos não forem removidos da circulação, podem ser depositados nas paredes dos vasos sanguíneos e tecidos, levando à inflamação local. O SC possui proteínas responsáveis pela regulação de sinais mediados por antígenos recebidos por linfócitos B, na ausência desses antígenos, os autoantígenos podem não induzir tolerância das células B, levando a autoimunidade. Deficiências em C2 e C4 apresentam maiores chances de infecções. A deficiência em C3 é associada a infecções frequentes e graves por bactérias pirogênicas que podem levar a mortalidade, sendo o papel de C3 a opsonização, aumento de fagocitose e destruição desses organismos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

2.2.3. TRATAMENTOS E IMUNOSSUPRESSÃO

O tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico se divide em farmacológico e não farmacológico. O tratamento farmacológico é iniciado com uma intensa terapia imunossupressora utilizada para controlar a atividade da doença. Posteriormente utiliza-se uma terapia menos intensa para prevenir recaídas. Todos os pacientes devem receber uma dose inferior a 5mg/kg de peso corporal de hidroxicloroquina. No tratamento crônico, o uso de glicocorticóides deve ser reduzido para menos de 7,5mg por dia e quando possível devem ser suspensos. Quando existe a refratariedade ao tratamento convencional, podem ter considerados o uso de anticorpos monoclonais como belimumabe e rituximabe. O tratamento não farmacológico se baseia na cessação do tabagismo e diminuição à exposição de raios ultravioleta. Não menos importante, a mudança nos hábitos de vida, tais como: dietas com restrição de colesterol e lipídeos, prática de atividades físicas para diminuição do sintoma da fadiga, depressão e dor crônica, ingresso de psicoterapia e acupuntura também possuem resultados positivos (SALES *et al*, 2023).

Esses tratamentos são essências para os pacientes com LES, porém, possuem efeitos adversos principalmente pelo comprometimento da função dos linfócitos T e B, resultando em uma menor produção de anticorpos protetores e redução da resposta inflamatória diante de infecções. Também, o uso de imunossupressores pode interferir na resposta vacinal e aumentar as chances de contagio de infecções virais, fúngicas e bacterianas, alterando o equilíbrio imunológico no geral (BARBOSA; LIMA; SILVA, 2020).

2.3. VACINAÇÃO EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS POR DOENÇAS AUTOIMUENS

A vacinação é essencial para prevenir doenças infecciosas. Através da injeção ou inalação de um produto não-toxico o indivíduo é capaz de produzir anticorpos através de linfócitos B que protegem o indivíduo contra infecções. Pacientes com a imunidade prejudicada precisam de maior atenção para vacinação pois algumas vacinas podem prejudicar ainda mais o quadro imune, porém, elas reduzem os riscos de produzir infecções e consequentemente minimizam as chances de mortalidade. Pacientes que possuem doenças de natureza autoimune possuem o sistema imune comprometido e o uso de terapias podem causar implicações com o uso de algumas vacinas (LUZ; SOUZA; CICONELLI; 2007).

Assim como as causas de LES ainda não são totalmente conhecidas, existem dúvidas sobre a eficácia da vacinação nesses pacientes, portanto, as chances de gerar uma infecção que levem a morbidade e ao óbito são significativas (ONEILL; A ISENBERG, 2006).

2.3.1. REAÇÕES VACINAIS ASSOCIADAS EM IMUNOSSUPRIMIDOS

Algumas vacinas foram associadas ao surgimento ou à reativação do lúpus eritematoso sistêmico, como a vacina recombinante contra hepatite B (HBV). O primeiro caso relatado ocorreu em 1990, envolvendo uma mulher previamente saudável, de 43 anos, que apresentou edema em membros inferiores duas semanas após a imunização. Exames laboratoriais confirmaram o diagnóstico de LES. Outros relatos semelhantes também foram descritos após a aplicação dessa vacina (MAOR; SHOENFELD, 2001).

Vacinas de vírus atenuados podem causar efeitos adversos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, sendo os mais comuns a artralgia, trombocitopenia e manifestações neurológicas, como meningite asséptica e síndrome de Guillain-Barré, frequentemente associadas à prática da imunização. (ONEILL; A ISENBERG, 2006).

2.3.2. DIRETRIZES GERAIS PARA VACINAÇÃO EM IMUNOCOMPROMETIDOS

As vacinas possuem componentes que as tornam mais ou menos seguras para os pacientes com a doença autoimune. Esses componentes são classificados em vacinas com bactérias ou vírus inativados; vacinas com bactérias ou vírus atenuados; e vacinas com proteínas ou açúcares extraídos de bactérias ou vírus sintetizados em laboratório (SILVA *et al*, 2010).

As vacinas consideradas mais seguras são de bactérias ou vírus mortos e a composta por proteínas ou açúcares. Aquelas compostas por bactérias ou vírus vivos atenuados induzem a formação de anticorpos que pode prejudicar ainda mais o sistema imune que já está comprometido, podendo gerar uma infecção incontrolável, visto que esses pacientes utilizam drogas imunossupressoras. Uma diretriz proposta pela *British Society of Rheumatology* (BSR) *Clinical Affairs Comitee* recomenda que pacientes utilizando altas doses de corticosteróide (≥20 mg/d) não devem receber vacinas de vírus atenuado, precisam aguardar cerca de três meses após suspender o tratamento para receber essas vacinas (LUZ; SOUZA; CICONELLI; 2007).

2.4. RESPOSTA IMUNOLÓGICA À VACINAÇÃO DE PACIENTES COM LES

O uso de imunossupressores em pacientes com LES pode estar associado a resposta vacinal, reduzindo sua eficácia. Alguns fármacos utilizados interferem ativação de linfócitos T e B, diminuindo a produção de anticorpos e formação da memória imunológica, função importante da vacinação (FREITAS *et al*, 2021).

É de extrema importância que haja uma comunicação entre o paciente e o médico reumatologista para elaborar um planejamento vacinal, definindo qual o melhor momento para imunização, monitorando assim o momento de menor atividade da doença, o uso de medicamentos imunossupressores e os efeitos adverso, garantindo uma maior eficácia da vacinação e menores riscos de reativar a doença (MOTA; MARTINS, 2020).

3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura de natureza qualitativa, com o intuito de reunir, selecionar, analisar e interpretar publicações científicas relevantes acerca dos desafios da vacinação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, considerando suas implicações imunológicas e terapêuticas.

A busca dos artigos ocorreu no mês de agosto e setembro de 2025, e foi realizada em três bases de dados reconhecidas pela relevância científica na área da saúde: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *PubMed* e *ScienceDirect*. O recorte temporal foi definido entre janeiro de 2020 e dezembro de 2025, com o intuito de contemplar publicações recentes, especialmente aquelas impulsionadas pelo cenário da pandemia de COVID-19, período em que emergiram novas plataformas vacinais e intensificou-se a investigação sobre a resposta imunológica e a segurança das vacinas em pacientes com doenças autoimunes. Os idiomas de seleção foram escolhidos pela relevância de publicações, sendo eles em: português, inglês e espanhol, com foco em publicações de estudo randomizado e/ou ensaio clinico, sendo selecionados apenas textos gratuitos e na área temática de imunologia.

Os descritores foram previamente validados no DeCS/MESH (Descritores em Ciências da Saúde), sendo eles: "*vaccination*", "*Autoimmune Diseases*", "*Lupus Erythematosus Systemic*", "*Immunization*". Os termos foram combinados com o uso do operador booleano "AND" para ampliar a sensibilidade da busca, conforme apropriado.

Após a busca inicial, os artigos duplicados foram identificados e excluídos com auxílio do gerenciador de referências Zotero. Em seguida, foi realizada uma triagem inicial por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos, com base nos critérios de inclusão predefinidos: estudos realizados em humanos e pacientes com diagnóstico confirmado de LES, excluindo os artigos com experimento animais não humanos, revisões de literatura, artigos duplicados, indisponíveis em texto completo, fora do período definido, cartas ao editor e/ou resumos, estudos em pacientes imunocomprometidos por causas secundárias, como HIV/AIDS ou câncer; estudos envolvendo pacientes em tratamento para outras doenças crônicas, ou que não abordavam vacinação em pacientes com LES.

Os artigos relevantes selecionados nessa etapa foram organizados e registrados em planilha eletrônica. A análise dos dados foi conduzida de forma descritiva e categorizada por eixos temáticos, de modo a possibilitar a síntese crítica das evidências contendo: autor, ano, título, resposta vacinal, vacinas seguras e que agravam, efeitos adversos, uso de imunossupressores e a ação dos linfócitos T e B.

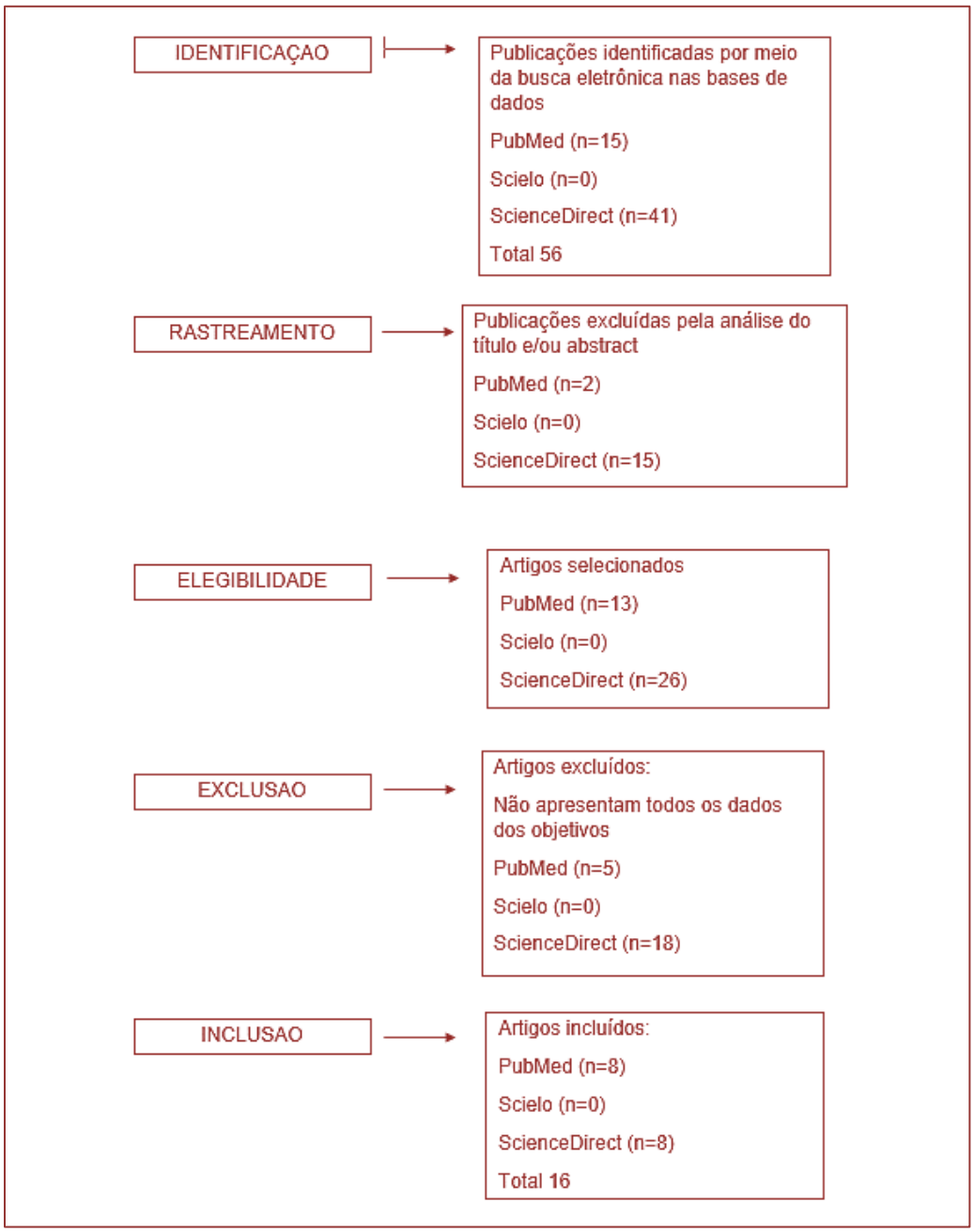
Todo o processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos (Figura 1), foi sistematizado por meio do fluxograma representativo do processo de busca e seleção dos artigos, que permite demonstrar de forma transparente as etapas da revisão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No processo de identificação inicial, foram encontrados 56 artigos a partir da busca nas três bases de dados com a combinação dos termos *vaccination AND Autoimmune Diseases AND Lupus Erythematosus, Systemic AND immunization.* Na base *PubMed* foram encontrados 15 artigos, na *ScienceDirect* 41 artigos e na Scielo não houve resultados na busca.

Durante a triagem dos artigos, 17 publicações foram excluídas pela análise do título, sendo 2 da *PubMed* e 15 da *ScienceDirect*. Dos 39 artigos selecionados, 23 foram excluídos por não apresentarem todos os dados que estão no objetivo do trabalho, sendo 5 da *PubMed* e 18 da *ScienceDirect*. Por fim, foram incluídos 16 artigos, sendo 8 da *PubMed* e 8 da *ScienceDirect* como mostra na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma representativo demonstrando as etapas do processo de busca, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão



Fonte: Próprio autor (2025).

Os resultados da extração de dados estão apresentados na tabela 1, permitindo uma visualização estruturada e integrada das evidências sobre vacinação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, destacando padrões, tendências e potenciais lacunas identificadas na literatura.

A análise destes 16 estudos evidenciou que pacientes que possuem lúpus eritematoso sistêmico apresentam uma resposta vacinal frequentemente reduzida quando comparada com a população saudável. A resposta vacinal ainda, pode ser reduzida pelo uso de terapias imunossupressoras.

Com base nos estudos analisados, foram identificadas vacinas seguras como as inativadas contra influenza e pneumococo, essas apresentaram uma boa resposta, ainda que com uma resposta imunológica diminuída em alguns casos. As vacinas contra COVID-19 no geral obtiveram resposta vacinal diminuída quando aplicadas em uma dose, porém, quando aplicadas em mais doses aumentou-se a eficácia, também não houve grandes relatos de efeitos adversos graves nesses pacientes. A vacina contra febre amarela não se mostrou eficaz, trazendo alterações nos biomarcadores inflamatórios dos pacientes e baixos níveis de soroconversão, porém, se aplicada sob supervisão, ela pode se tornar uma vacina segura. As vacinas atenuadas, como varicela-zóster e BCG são contraindicadas para esses pacientes pois possuem em sua composição microrganismos vivos enfraquecidos que podem causar infecção disseminada em indivíduos imunossuprimidos.

O uso de imunossupressores como rituximabe, micofenolato de mofetila e corticosteroides foram identificados como redutores da resposta vacinal, diminuindo os níveis de soroconversão, alterações na resposta humoral e celular, como diminuição da produção de anticorpos e resposta de memória diminuída, assim como também o aumento da suscetibilidade a infecções.

Os resultados obtidos nesta revisão integrativa da literatura evidenciam que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam resposta vacinal atenuada, sobretudo quando expostos ao uso de imunossupressores.

Dentre os resultados analisados, destacou-se a vacinação contra a COVID-19 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Diversos estudos (YUKI *et al*., 2022; ZAVALA-FLORES *et al*., 2021; COLMEGNA *et al*., 2023; FERRI *et al*., 2021; GALLARDO-NELSON *et al*., 2024; KU *et al*., 2023; FRODLUND *et al*., 2023; OTANI *et al*., 2022; FABRIS *et al*., 2022; GRAGNANI *et al*., 2022; MA *et al.*, 2023; RENAUDINEAU *et al*., 2023) apontam que as vacinas de mRNA contra a COVID-19 apresentam resposta imunológica reduzida nesses pacientes em comparação à população saudável. No entanto, a eficácia pode variar conforme o tipo de vacina e o número de doses administradas. O estudo de KU *et al*. (2023) demonstrou que a vacina Moderna (mRNA-1273) mostrou boa eficácia após três doses, enquanto GRAGNANI *et al*. (2022) observaram resposta humoral e celular reduzida à vacina BNT162b2 (Pfizer), mesmo após a dose de reforço. Em geral, o uso de imunossupressores foi associado à diminuição da resposta imunológica, sobretudo da resposta humoral. Os efeitos adversos relatados foram leves, sem ocorrência de eventos graves.

Tabela 1 – Analise dos trabalhos selecionados e seus principais achados sobre vacinação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Nome do artigo	Autores	Ano	Resposta vacinal	Vacinas que agravam	Efeitos adversos	Vacinas seguras	Uso de imunossupressores	Linfócitos T e B
Impacto de terapias distintas na resposta de anticorpos à vacina SARS-CoV-2 no lúpus eritematoso sistêmico	Yuki et al.	2022	Moderada resposta mediada por anticorpos 6 semanas após a segunda dose da vacinação Sinovac-CoronaVac	-	Artralgia, cefaleia, mialgias	CoronaVac (inativada)	o MMF foi o único imunossupressor associado a uma redução de 70-80% da resposta à vacina, enquanto a azatioprina e o metotrexato não afetaram	O uso de glucocorticoides e MMF influencia negativamente o SARS-CoV-2; resposta humoral da vacina.
Efeitos colaterais e risco de crises após vacinação contra SARS-CoV-2 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	Zavala-Flores et al.	2021	Resposta adequada	Episódios de reativação da doença (surto) pós-imunização foram descritos, como no caso das vacinas contra pneumococo, influenza e papilomavírus humano.	89% apresentaram sintomas locais e 69% sintomas sistêmicos (principalmente fadiga, cefaleia, mialgia)	Pfizer (mRNA)	HCQ diminui a resposta e azatioprina aumenta a resposta.	-
Perfil de biomarcadores séricos orquestrando o estado de soroconversão de pacientes com doenças autoimunes após vacinação primária planejada contra febre amarela 17DD.	Costa-Rocha et al.	2021	Baixa soroconversão, resposta não eficaz	Febre amarela (atenuada) - menos eficaz	Alteração em biomarcadores inflamatórios	A vacina contra febre amarela pode ser segura sob supervisão.	Reduzem os níveis de soroconversão	Resposta tardia IFN-y
Glicocorticoides afetam seletivamente a resposta das células T de memória ao pico de SARS-CoV-2 em pacientes vacinados e pós infectados com lúpus eritematoso sistêmico.	Renaudineau et al.	2023	Resposta vacinal reduzida em comparação ao controle.	-	Não houve efeitos graves.	Vacinas de mRNA.	Glucocorticoides: negatividade da resposta T de memória; Prednisona identificado como limiar crítico para prejuízo significativo da resposta T.	Linfócitos T: resposta inicial semelhante ao controle. Perderam rapidamente a memória anti-Spike após 50 dias; Linfócitos B: resposta humoral (IgG anti-Spike) reduzida inicialmente, mas estável ao longo do tempo.
Eficácia da vacina da série primária de 3 doses de mRNA-1273 contra COVID-19 em uma população imunocomprometida: uma perspectiva estudo de coorte observacional.	H. Ku et al.	2023	Eficácia da vacinação em três doses.	-	Não houve relato de efeitos graves.	Moderna (mRNA-1273)	Menor resposta vacinal e maior risco de COVID-19 grave.	Resposta celular e humoral prejudicada.
Vacina contra COVID-19 em imunossuprimidos. Adultos com doença reumática autoimune. Doenças (COVIAAD): segurança, imunogenicidade e persistência de anticorpos em 12 meses após a série primária de Moderna Spikevax	Colmegna et al.	2023	86,4% soroconversão	-	Fadiga e dor no local da injeção; não houve relato de efeitos graves.	Moderna Spikevax (mRNA)	MMF diminui a resposta; Rituximabe quase aboliu	A imunogenicidade da série de vacinas pós-primárias foi reduzida
Imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY conjugada em adolescentes com imunodeficiências primárias ou secundárias: um estudo de coorte observacional prospectivo	Ohm et al.	2023	Concentrações médias geométricas (GMCs) de IgG específica para MenACWY-PS foram menores em pacientes com doenças autoimunes.	-	Nenhum evento adverso grave foi relatado pelos participantes do estudo.	Vacina meningocócica ACWY conjugada (precisa ter acompanhamento pós vacinação)	-	Resposta menor de anticorpos IgG a uma única vacina primária conjugada MenACWY-TT.
Imunogenicidade prejudicada às vacinas contra COVID-19 em doenças sistêmicas autoimunes. Alta prevalência de não resposta em diferentes subgrupos de pacientes.	Ferri et al.	2021	Níveis baixos de anticorpos neutralizantes; 13,2% de pacientes com LES não apresentaram resposta sorológica (imunogenicidade reduzida).	-	Eventos leves e transitórios, cefaleia mais prevalente.	Pfizer e Moderna (mRNA)	Rituximabe, Micofenolato de mofetila e Corticosteroides identificados como fortes preditores de não resposta vacinal	Pacientes tratados com Rituximabe tiveram a imunidade humoral profundamente prejudicada.

Tabela 2 – Analise dos trabalhos selecionados e seus principais achados sobre vacinação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (continuação)

Nome do artigo	Autores	Ano	Resposta vacinal	Vacinas que agravam	Efeitos adversos	Vacinas seguras	Uso de imunossupressores	Linfócitos T e B
4ª dose de reforço Vacinação heteróloga e homóloga contra SARS-CoV-2 em pacientes reumatológicos	Gallardo-Nelson et al.	2024	Soropositividade alta após 4ª dose; Título de anticorpos neutralizantes baixo; Queda humoral significativa após 35 dias da vacinação.	-	Sem eventos graves relacionados.	Pfizer, CoronaVac/Sinovac e AstraZeneca.	O uso de imunossupressores reduz o título de anticorpos neutralizantes.	Baixo nível de anticorpos neutralizantes (resposta humoral); Rituximabe e abatacepte (atua na coestimulação de células T) foram ligadas a redução da resposta vacinal.
Um estudo de respostas a dose de reforço da vacinação contra a gripe em comparação com a dose padrão em pacientes com lúpus: um estudo aberto, randomizado e controlado	Yingyounyong et al.	2025	Altas taxas de soroproteção.	-	Efeitos locais e leves; não houve eventos adversos graves.	Influenza quadrivalente inativada.	Pacientes com uso de múltiplos imunossupressores ou doses elevadas de corticoides tiveram soroproteção inicial menor.	Pacientes com uso de imunossupressores tem resposta humoral reduzida.
O impacto do tratamento imunomodulador na imunogenicidade de Vacinas contra COVID-19 em pacientes com inflamação imunomediada doenças reumáticas em comparação com controles saudáveis. Um estudo nacional sueco estudo (COVID19-REUMA).	Frodlund et al.	2023	Taxa de soroconversão menor em pacientes com uso de imunossupressores.	-	Efeitos leves, sem relato de efeitos graves.	Vacinas de mRNA.	Rituximabe: resposta reduzida;	Uso de imunossupressores impacta negativamente a ação dos anticorpos.
Orientações práticas para o diagnóstico e gestão do secundário hipogamaglobulinemia: um relatório do grupo de trabalho da Imunodeficiência Primária AAAAI e Comitês de Resposta Imunológica Alterada.	Otani et al.	2022	Resposta vacinal reduzida, especialmente em vacinas não vivas.	-	-	Vacina do COVID-19 indicada em doses adicionais.	Forte associação de imunossupressores com redução da resposta vacinal.	Terapias como Rituximabe levam a depleção de células B; também a linfopenia CD4+ com corticoides.
Imunogenicidade da vacina contra COVID-19 em 16 pacientes com doenças sistêmicas autoimunes. Ausência de resposta humoral e celular à dose de reforço e às terapias modificadoras da doença em andamento.	Gragnani et al.	2022	Resposta humoral e celular reduzida após dose de reforço da vacina contra COVID-19.	-	-	BNT162b2 (Pfizer)	Uso de imunossupressores induz a maior chance de ausência de resposta vacinal eficaz.	Baixa produção de INF-y por linfócitos T e deficiência na geração de anticorpos neutralizantes pelos linfócitos B.
Surtos pós-vacinação com mRNA em doenças reumáticas inflamatórias autoimunes: Resultados do Registro Nacional de Vacinas contra o Coronavírus para Doenças Imunológicas de Singapura (CONVIN-SING).	Ma et al.	2023	No geral boa resposta vacinal; 18% dos pacientes tiveram exacerbações.	-	25% flares, 61% casos leves a moderados e 14% casos graves (raros) após vacinação.	Pfizer e Moderna (mRNA)	Uso de DMARDs convencionais, imunossupressores e corticoides aumentam risco de gravidade da resposta vacinal.	-
Alta taxa de resposta de células T após vacinação contra COVID-19 em receptores de belimumabe e rituximabe.	Fabris et al.	2022	Resposta vacinal variada de acordo com uso de imunossupressor.	-	-	Vacinas de mRNA contra SARS-CoV-2	Rituximabe: prejudica fortemente a resposta humoral da vacina; Belimumabe tem resposta preservada.	Uso de terapias influencia diretamente na ação de linfócitos B
Principais desafios imunológicos e translacionais no lúpus eritematoso sistêmico: atualização de um simpósio	Renaudineau et al.	2023	Resposta vacinal reduzida.	Vacinas vivas como varicela-zóster e BCG são contraindicadas.	-	Vacinas inativadas (COVID-19, influenza, pneumocócica, Haemophilus influenza B, difteria).	Glicocorticoides: resposta celular deficiente à COVID-19; Azatioprina: menor resposta humoral à influenza.	Linfócitos T: resposta de memória diminuída; Linfócitos B: baixa soroconversão na produção de anticorpos.

Fonte: Próprio autor (2025)

O estudo de Ueda *et al*., 2024 descreve o caso de uma paciente de 61 anos com lúpus eritematoso sistêmico, em tratamento com belimumabe, que evoluiu a óbito após a segunda dose da vacina contra o coronavírus. Os autores especulam que a combinação da vacinação contra COVID-19 e a condição autoimune da paciente pode ter contribuído para o desenvolvimento acelerado de linfoma intravascular de grandes células B. De forma similar, Louthrenoo *et al*., 2024 relataram aumento na frequência de crises de LES após a vacinação contra COVID-19, especialmente após a segunda e terceira doses. Os autores destacam que pacientes com LES devem apresentar atividade da doença estável e em níveis baixos antes de receber a vacinação contra COVID-19, a fim de reduzir o risco de exacerbações da doença.

A publicação do autor Costa-Rocha *et al*, 2021 relata que a vacina contra febre amarela possui baixa soroconversão, uma resposta vacinal não eficaz, com alteração nos biomarcadores inflamatórios do paciente, isso corrobora com o trabalho de Luz *et al;* 2007 que relatam que a vacina da febre amarela é contraindicada para pacientes imunocomprometidos pois apresentam um risco elevado de encefalite.

No artigo dos autores OHM *et al*, 2023 sobre a vacina meningocócica ACWY conjugada em adolescentes com imunodeficiências primárias ou secundárias, eles mostram que essa vacina inativada é considerada segura para pacientes imunocomprometidos com doença autoimune, porém o paciente precisa ser acompanhado após a vacinação. Também relatam que as concentrações médias geométricas (GMCs) de IgG específica foram menores nesses pacientes comparando à indivíduos saudáveis. Assim como também os autores Murdacaa *et al;* 2016 em seus estudos expõem que a vacina meningocócica não foi testada formalmente em pacientes com LES, porém a taxa de efeitos adversos após a vacinação desse grupo é baixa e a suscetibilidade à infecção por esses agentes tornam essa vacina uma medida preventiva importante e eficaz.

O trabalho de Yingyounyong *et al,* 2025 relata que a vacina Influenza quadrivalente inativada é considerada segura para pacientes com LES, porém com uma resposta humoral reduzida para aqueles que fazem tratamentos com imunossupressores. No artigo *Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safetydos* dos autores ONEILL; A ISENBERG, 2006 esse relato entra em consenso. Eles mostram que a vacina contra influenza parece ser segura e eficaz para esse grupo. Em um estudo realizado com 28 pacientes com LES encontraram menos reações locais e sistêmica nesses pacientes do que no controle. Acreditam que essa observação se deu ao uso de anti-inflamatórios, mas também encontraram um número de anticorpos reduzido *in vitro* em células mononucleadas do sangue periférico.

Por fim, o artigo “Principais desafios imunológicos e translacionais no lúpus eritematoso sistêmico: atualização de um simpósio” dos autores Renaudineau *et al*, 2023 relata que as vacinas inativadas como COVID-19, influenza, pneumocócica, *Haemophilus influenza* B, e difteria são consideradas seguras para esses pacientes porém com uma resposta vacinal reduzida e com alterações da resposta humoral e imunológica pelo uso de imunossupressores como glicocorticoides e azatioprina, o que prejudica a ação dos linfócitos T e B. Os autores também enfatizam que vacinas vivas como varicela-zóster e BCG são contraindicadas.

Os autores MAOR; SHOENFELD, 2001 corroboram com esse fato, em seu artigo *Vaccination and systemic lúpus erythematosus: the bidirectional dilemas* expõe que vacinas contra influenza e pneumocócica se provaram seguras para esses indivíduos, assim como

também, as autoras LUZ; SOUZA; CICONELLI; 2007 mostram que vacinas com componentes de vírus vivos atenuadas são contraindicadas para pacientes com sistema imune comprometido, como por exemplo a vacina contra varicela.

Um estudo feito com 73 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que foram submetidos a vacina pneumocócica mostrou ineficiência em 43% dessas pessoas, avaliada em 12 semanas pós vacinação. Sem a atividade ou piora da doença após o uso dessa vacina, ela é considerada segura para esses pacientes (LUZ; SOUZA; CICONELLI, 2007; MAOR; SHOENFELD, 2001).

A imunização contra hepatite A ainda carece de evidências robustas, enquanto a vacina contra hepatite B pode, em casos isolados, desencadear exacerbação da doença. Contudo, é recomendada para indivíduos sob maior risco de exposição, mediante avaliação individual. A vacina contra influenza apresenta boa eficácia e segurança, e a meningocócica não possui registros de agravamento da doença, segundo o CDC. A vacinação com toxoide tetânico é considerada segura, com cerca de 90% dos pacientes apresentando resposta protetora. Também são recomendadas as vacinas contra tétano, difteria e *Haemophilus influenzae*. Por outro lado, as vacinas com vírus vivos atenuados, tais como: febre amarela, varicela, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG e febre tifoide — são contraindicadas em pacientes imunossuprimidos, devido ao risco de eventos adversos graves, como encefalite e reativação da doença (ONEILL; ISENBERG, 2006).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa evidenciou as principais análises sobre a eficácia e a segurança das vacinas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Observou-se que esses indivíduos apresentam uma resposta vacinal inferior à da população saudável, condição que se intensifica com o uso de terapias imunossupressoras. Vacinas inativadas, como contra influenza, pneumococo, meningocócica e toxoide tetânico e diftérico, são consideradas seguras mesmo que com uma menor produção de anticorpos e resposta de memória imunológica. As vacinas contra COVID-19, como de mRNA também apresentam eficácia, porém limitada em uma única dose, sendo necessário o uso de doses de reforço. Já as vacinas vivas atenuadas, como a vacina contra febre amarela, varicela-zóster e BCG não são indicadas para esses pacientes, levando ao maior risco de complicações e efeitos adversos graves. O uso de imunossupressores como rituximabe, azatioprina, glicocorticoides, micofenolato de mofetila e corticosteroides apresentaram efeito negativo, reduzindo a resposta vacinal e alterando a resposta humoral e celular. No entanto, conclui-se que a vacinação em pacientes com LES deve ser avaliada de maneira rigorosa e com cautela, tendo um acompanhamento pós vacinação a fim de garantir uma maior eficácia e segurança para esse grupo. Recomenda-se que estudos futuros padronizem protocolos vacinais específicos para pacientes com LES, visando maior segurança e eficácia terapêutica.

REFERÊNCIAS

[1] ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 10ª edição. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.

[2] ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 9ª edição, 2019.

[3] BARBOSA, G. P.; LIMA, T. R. S.; SILVA, M. T. Imunossupressão e risco de infecção em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: implicações clínicas e terapêuticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 60, n. 2, p. 150–157, 2020.

[4] BAUMAN, R. W. **Microbiologia com doenças humanas**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2020.

[5] CADAN, I. D. P.; CALIXTO, V. K. A. G.; PAGLIA, B. A. R. Lúpus eritematoso sistêmico: uma análise da interação da doença com a microbiota intestinal e seus possíveis tratamentos. **Revista eletrônica Acervo Saúde**, v. 25(5), 2025.

[6] COLMEGNA, I. *et al*. COVID-19 vaccine in immunosuppressed adults with autoimmune rheumatic diseases (COVIAAD): safety, immunogenicity and antibody persistence at 12 months following Moderna Spikevax primary series. **RMD Open**, v. 9, n. 4, e003400, nov. 2023

[7] COSTA-ROCHA *et al*. Serum biomarker profile orchestrating the seroconversion status of patients with autoimmune diseases upon planned primary 17DD Yellow fever vaccination. **Scientific Reports**. May, 2021.

[8] CRUVINEL, W. M.; MESQUITA J. D.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Sistema imunitário: parte i. fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-447, ago. 2010.

[9] FABRIS, M.; MARCHI, G.; DOMENIS, R.; CAPONNETTO, F.; *et al*. High T-cell response rate after COVID-19 vaccination in belimumab and rituximab recipients. **Journal Of Autoimmunity**, v. 129, p. 102827, maio 2022.

[10] FERRI, C. *et al*. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases: High prevalence of non-response in different patients' subgroups. **Journal of Autoimmunity**, v. 125, p. 102744, dez. 2021.

[11] FREITAS, C. A.; FERREIRA, G. A.; SILVA, C. A. Vacinação em pacientes com doenças autoimunes: recomendações para o lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 61, n. 1, p. 32–40, 2021

[12] FRODLUND, M.; NIVED, P.; CHATZIDIONYSIOU, A.; SÖDERGREN, A.; *et al*. The impact of immunomodulating treatment on the immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases compared to healthy controls. A Swedish nationwide study (COVID19-REUMA). **Vaccine**, v. 41, n. 20, p. 3247-3257, maio 2023.

[13] GALLARDO-NELSON, M. J. *et al*. 4th booster-dose SARS-CoV-2 heterologous and homologous vaccination in rheumatological patients. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1427501, jul. 2024.

[14] GRAGNANI, L.; VISENTINI, M.; LORINI, S.; LAGUALANA, F.; *et al*. COVID-19 vaccine immunogenicity in 16 patients with autoimmune systemic diseases. Lack of both humoral and cellular response to booster dose and ongoing disease modifying therapies. **Journal Of Translational Autoimmunity**, v. 5, p. 100164, 2022.

[15] KU, J. H.; SY, L. S.; QIAN, L.; ACKERSON, B. K.; LUO, Y.; *et a*l. A. Vaccine effectiveness of the mRNA-1273 3-dose primary series against COVID-19 in an immunocompromised population: a prospective observational cohort study. **Vaccine**, v. 41, n. 24, p. 3636-3646, jun. 2023.

[16] KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran: Bases Patológicas das Doenças.** Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.

[17] LAUNAY, O.; PAUL, S.; SERVETTAZ, A.; ROGUET, G.; *et al*. Control of humoral immunity and auto-immunity by the CXCR4/CXCL12 axis in lupus patients following influenza vaccine. **Vaccine**, v. 31, n. 35, p. 3492-3501, ago. 2013.

[18] LOUTHRENOO, W.; TANGKUM, P.; KASITANON, N.; GUMTORNTIP, W.; *et al*. Flares and Predicting Factors of Flares in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Associated with Different Doses and Types of COVID-19 Vaccines. **Vaccines**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 1399, 12 dez. 2024.

[19] LUZ, K. R.; SOUZA, D. C. C.; CICONELLI, R. M. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas auto-imunes. **Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 106-113, mar/abr. 2007.**

[20] MA, M.; SANTOSA, A.; FONG, W.; CHEW, L.; *et al*. Post-mRNA vaccine flares in autoimmune inflammatory rheumatic diseases: results from the coronavirus national vaccine registry for immune diseases singapore (convin-sing). **Journal Of Autoimmunity**, v. 134, p. 102959, jan. 2023.

[21] MADEIRA, M. F. G.; MACEDO, M. S. **Imunologia básica para estudantes da área da saúde**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2021.

[22] MAOR, A. A.; SHOENFELD, Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. **Lupus**. 2001.

[23] MOTA, L. M. H.; MARTINS, M. M. Vacinação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em uso de imunossupressores. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 287–294, 2020.

[24] MURPHY, k. **Imunologia de Janeway**. 8ª edição, 2014.

[25] MURDACA, G.; ORSI, A.; SPANÒ, F.; FACCIO, V.; PUPPO, F.; DURANDO, P.; ICARDI, G.; ANSALDI, F. Vaccine-preventable infections in Systemic Lupus Erythematosus. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 632-643, 11 jan. 2016.

[26] OHM, M. *et al.* Meningococcal ACWY conjugate vaccine immunogenicity in adolescents with primary or secondary immune deficiencies: a prospective observational cohort study. **Pediatric Rheumatology Online Journal**, v. 21, n. 1, p. 73, jul. 2023.

[27] O'NEILL, S G; A ISENBERG, D. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. **Lupus**, v. 15, n. 11, p. 778-783, nov. 2006.

[28] OTANI, I. M.; LEHMAN, H. K.; JONGCO, A. M.; TSAO, L. R.; *et al*; Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: a work group report of the AAAAI primary immunodeficiency and altered immune response committees. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, v. 149, n. 5, p. 1525-1560, maio 2022.

[29] PEREIRA, E. M. T.; ARAÚJO, R. S. de. A importância da vacina no controle de doenças e seu impacto na saúde pública. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 7, n. 9, p. 76144, 23 dez. 2024.

[30] PICON, P. D.; GADELHA, M. I. P.; ALEXANDRE, R. F**. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Ministério da saúde**, v. 3, ed. 1, 2014.

[31] RENAUDINEAU, Y.; BOST, C.; ABRAVANEL, F.; IZOPET, J.; *et al*. Glucocorticoids selectively affect the memory T cell response to SARS-Cov2 spike in vaccinated and post-infected patients with systemic lupus erythematosus. **Journal Of Translational Autoimmunity**, v. 6, p. 100200, 2023.

[32] RENAUDINEAU, Y.; MULLER, S.; HEDRICH, C. M.; CHAUVEAU, D.; *et al*. Immunological and translational key challenges in systemic lupus erythematosus: a symposium update. **Journal Of Translational Autoimmunity**, v. 6, p. 100199, 2023.

[33] ROITT, I. M.; DELVES, P.J.; MARTIN, S. J. **Imunologia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

[34] SALES, I. M.; BORGES, G. M.; MORAIS, B. P.; MOREIRA, F. B. L.; *et al*. Lúpus eritematoso sistêmico - aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico*. **Brazilian Journal of Health Review***, Curitiba, v. 6, n. 5, p. 20242-20251, 2023.

[35] SCUTTI, J. A. B. (org.). **Fundamentos da imunologia**. 1. ed. São Paulo: Rideel, 2016.

[36] SILVA, C. A. A.; TERRERI, M. T. R. A.; AIKAWA, N. *et al.;* Prática de vacinação em crianças com doenças reumáticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 351-355, ago. 2010.

[37] SILVA, E. G.; TEIXEIRA, A. C. S.; MASSOTE, B. B.; LOPES, S. F. Novas abordagens no diagnóstico e tratamento do Lúpus eritematoso sistêmico: desafios e avanços recentes. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 7, n. 5, p. 73461, 9 out. 2024.

[38] UEDA Y.; SAKAI T.; YAMADA K.; ARITA K.; *et al*. Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis with intravascular large B-cell lymphoma following coronavirus disease 2019 vaccination in a patient with systemic lupus erythematosus: an intertwined case. ***Immunological Medicine***, September 47(3):192-199, 2024.

[39] VARGAS, K. S.; ROMANO, M. A. Lúpus eritematoso sistêmico: aspectos epidemiológicos e diagnóstico. **Revista Salus-Guarapuava (PR)**, 3(1), 2009.

[40] YINGYOUNYONG, S. *et al*. A study of booster dose influenza vaccination responses compared to standard dose in lupus patients: an open-labeled, randomized controlled study. Clinical and Experimental Medicine. ***Clinical and Experimental Medicine***, v. 25, n. 1, p. 109, abr. 2025

[41] YUKI, E. F. N. *et al*. Impact of distinct therapies on antibody response to SARS-CoV-2 vaccine in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care & Research (Hoboken)**, v. 74, n. 4, p. 562-571, abr. 2022.

[42] ZAVALA-FLORES, E. *et al*. Side effects and flares risk after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. **Clinical Rheumatology**, v. 41, n. 5, p. 1349-1357, maio 2021.

Autores

Ana Luísa de Oliveira Tavares

analuisaotav@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Bruna Vieira da Silva

brunavieiradasilva7@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Heloisa Fernanda Genevro

heloisafernanda176@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Ingrid Fernandes Macagnan

ingridfernandes2706@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Prof. Msc João Abel de Sá Oliveira

joao.oliveira@univel.br

Professor do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Larissa Archanjo

archanjolarissa22@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Prof. Esp. Leonardo Bruning

leonardo.bruning@univel.br

Professor do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Louyse Fernanda Santos Erlich

louyseerlich2@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Autores

Maria Vitória Branco

mavibranco03@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Polliana Marques Rodrigues

polliana.trabalhos@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Prof. Dr. Silvano Piovan

silvano.piovan@univel.br

Professor do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Stephanie Carolina Giraldi

stephanie.carolina.pr@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Tais Gabriela Alles

taisalles27@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

Vanessa Maria Wilhelms de Oliveira

vanessawilhelms2001@gmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Univel, Cascavel-PR, Brasil.

www.poisson.com.br
contato@poisson.com.br

@editorapoisson
https://www.facebook.com/editorapoisson